Faculté de Médecine de Paris

Année 1956

N° 856

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE
(diplôme d'Etat)

par

Claire LE TREIS

Née le 22 Décembre 1929 à Valenciennes (Nord)

Présentée et soutenue publiquement le 1956

HYPERPLASIE CONGENITALE DES GLANDES CORTICO-SURRENALES

Syndrôme de DEBRE-FIBIGER

- Président : Monsieur le Professeur Robert DEBRE.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : .....

Prénoms : .....

Nom de Jeune Fille : .....

Date de Soutenance : .....

Numéro d'ordre : .....

LE TREIS Claire -Hélène

Hyperplasie congénitale des glandes cortico-surrénales. Syndrôme de DEBRE-FIBIGER
Paris 1956 - 83p.

N°)

LE TREIS Claire- Hélène

Hyperplasie congénitale des glandes cortico-su surrénales. Syndrôme de DEBRE-FIBIGER.
Paris 1956 - 83p.

N°)

LE TREIS Claire- Hélène

Hyperplasie congénitale des glandes cortico-surrénales. Syndrôme de DEBRE-FIBIGER.

Paris- 1956- 83p.
N°)

LE TREIS Claire- Hélène

Hyperplasie congénitale des glandes cortico-surrénales. Syndrôme de DEBRE-FIBIGER.

Paris- 1956- 83p.
N°)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555825_0055

Faculté de Médecine de Paris

Année 19 56 N°

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE
(diplôme d'Etat)

par

Claire LE TREIS

Née le 22 Décembre 1929 à Valenciennes (Nord)

Présentée et soutenue publiquement le 1956

HYPERPLASIE CONGENITALE DES GLANDES CORTICO-SURRENALES

Syndrôme de DEBRE-FIBIGER

Président : Monsieur le Professeur Robert DEBRE.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A mes parents,

en témoignage de ma profonde affection

A tous mes amis.

A Monsieur le Professeur Robert DEBRE

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de clinique médicale infantile de la
Faculté de Médecine de Paris.
Grand officier de la légion d'honneur
Medecin des Hôpitaux.

En reconnaissance de l'enseignement
remarquable que nous avons reçu à
l'Hôpital des Enfants Malades, et du
grand honneur qu'il nous a fait en
acceptant de présider cette thèse.

A Monsieur le Professeur H. BRISSAUD

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux

En reconnaissance de l'excellente formation médicale que nous avons reçue dans son service.

A Monsieur le Professeur MOZZICONACCI

Professeur agrégé de la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux

Qui a bien voulu nous donner le sujet de cette thèse, en reconnaissance de ses précieux conseils.

Au Docteur Henriette MOUFFLARD

Chef de clinique médicale infantile de la Faculté de Médecine de Paris

Que nous remercions très sincèrement de nous avoir judicieusement conseillée.

A Monsieur le Docteur DURAND

Médecin-Chef du service de Médecine de l'hôpital de Pontoise
Assistant des hôpitaux de Paris
Ancien Chef de clinique médicale infantile de la Faculté de Médecine de Paris

En remerciements des précieuses connaissances que son enseignement bienveillant nous a permis d'acquérir durant notre internat.

A tous nos maitres d'internat de l'Hôpital de Pontoise,

Au Docteur DASSENCOURT

Médecin à l'Hôpital de Pontoise
Ancien Interne de l'Hôpital Saint-Joseph de Paris

Au Docteur BREITEL

Médecin-Légiste de l'arrondissement
Médecin de l'Hôpital de Pontoise

Au Docteur WILBERT

Oto-rhino-laryngologiste de l'hôpital
Ex-laryngologiste assistant de l'Hôpital Hérold

Au Docteur ROSSANO

Ophtalmologiste de l'Hôpital.

Le 1.10.55

DOYEN HONORAIRE :
M. Baudouin,

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudoin, Bénard (H), [illegible], [illegible], Carnot, [illegible], Champy, Chevassu, Delbet, Donzelot, Gastinel, [illegible], [illegible], [illegible], [illegible], Laubry, Lemaître, [illegible], Lévy-Sol[illegible], [illegible], [illegible], [illegible], [illegible], Mathieu, Mocquot, Mondor, Pulon, Olivier (E), Ombrédanne, Sannié, Sézary, Tanon.

DOYEN ..... Léon BINET
Membre de l'institut
ASSESSEUR..... Jean VERNE

I.- PROFESSEURS.

		MM.
Anatomie		Cordier (G)
Anatomie pathologique		Delarue (A)
Bactériologie		N.
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports		Chailley-Bert ([illegible])
Biologie médicale		Verne (J)
Cancérologie médicale et sociale		N...
Carcinologie		Oberling (C)
Chimie médicale		[illegible]
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu	Brocq (P)
	Broussais	De Gaudart-d'Allaines (F)
	Salpêtrière	N.
	Cochin	Quénu (J)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique		Merle d'Aubigné ([illegible])
Clinique de cardiologie		Mouquin (M)
Clinique de chirurgie [illegible] et [illegible]		Fèvre ([illegible])
Clinique de chirurgie [illegible]		[illegible]
Clinique de la tuberculose		Bernard ([illegible])
Clinique de neuro-chirurgie		Petit-Dut ([illegible])
Clinique de [illegible]		[illegible]
Clinique des [illegible]		[illegible]
Clinique des maladies [illegible]		[illegible]
Clinique des [illegible]		[illegible]
Clinique des [illegible]		[illegible]
Clinique des [illegible]		[illegible]
Clinique des [illegible]		[illegible]
Clinique gynécologique		[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]
	[illegible]	[illegible]
	[illegible]	De Gennes (L)

Clinique médicale d'hydro-climatologie thérape[illegible] .... [illegible]
[illegible] .... [illegible]
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des m[illegible]
de la nutrition .... [illegible]
Cliniques obstétricales: Tarnier .... [illegible]
Cliniques obstétricales: Baudelocque .... [illegible]
Cliniques obstétricales: Port-Royal .... [illegible]
Clinique ophtalmologique .... [illegible]
[illegible] .... [illegible]
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires. [illegible]
Clinique psychiatrique infantil .... [illegible]
Clinique rhumatologique et sociale .... [illegible]
Clinique stomatologique .... [illegible]
Clinique thérapeutique chirurgicale .... [illegible]
Clinique thérapeutique médicale .... [illegible]
Clinique urolo[illegible] .... [illegible]
[illegible] .... [illegible]
[illegible] .... [illegible]
Histoire de la médecine et de la chirurgie .... [illegible]
Histologie .... [illegible]
Hygiène et clinique de la première enfance .... [illegible]
[illegible] .... [illegible]
Médecine du travail .... [illegible]
Médecine légale .... [illegible]
Parasitologie et histoire naturelle médicale .... [illegible]
[illegible] .... [illegible]
Pathologie exotique .... [illegible]
Pathologie expérimentale et comparée .... [illegible]
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (cha[illegible]
à titre personnel) .... [illegible]
[illegible] .... [illegible]
Pathologie et thérapeutique générales .... [illegible]
[illegible] .... [illegible]
Pharmacologie et matière médicale .... [illegible]
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel) .... [illegible]
Physiologie .... [illegible]
Physique médicale .... [illegible]
Radiologie médicale .... [illegible]
Technique chirurgicale .... [illegible]
[illegible] .... [illegible]

PROFESSEURS SANS CHAIRE
MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.

Anatomie: Delmas (A), pr.s.ch.; Dabeyre (J); Olivier ( ); N...

Anatomie pathologique: [illegible]; [illegible], pr.s.ch.

Pathologie chirurgicale: [illegible]; [illegible]; [illegible]; [illegible]; N...; N...; N...

[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]
[illegible]	Bourlière(F.)
[illegible]	Duperrat(F.)
[illegible]	Tuchmann
[illegible]	Bulliard(H.), pr.s.ch.
	N..
	N..
[illegible]	N..
[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]
[illegible] légale et du [illegible]	[illegible]
	Gaultier(M.)
	Hadengue(A.)
	N..
[illegible]	David(M.)
[illegible]	N.
[illegible]	Grasset(J.)
	Lepage(F.)
	Merger(R.)
	[illegible]
	Ravina(J.)
	N..
	N..
[illegible]	[illegible]
	N..
[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]
	[illegible]

Pathologie chirurgicale	MM.
	N..
	N..
	N..
	N..
	N..
Pathologie expérimentale	N..
	N..
Pathologie médicale	[illegible]
	Boudin(G.)
	Castaigne(P.)
	Conte(M.)
	Domart(A.)
	Lamotte(M.)
	Laroche(Cl.)
	Milliez(P.)
	Péquignot(H.)
	Perrault(M.)
	Rambert(P.)
	Thieffry(St.)
	[illegible]
	N..
	N..
	[illegible]
	[illegible]
	N..
	N..
	N..
Pédiatrie	[illegible]
	N..
	N..
Physiologie	Cheymol(J.), pr.s.ch.
	Lévy(Melle J.), pr.s.ch.
	Barjeton(D.), pr.s.ch.
	[illegible]
	pr.s.ch.
	Dejours(P.)
[illegible]	[illegible]
	[illegible]
	Gougerot(L.)
[illegible]	[illegible]
Psychiatrie	N..
Psychiatrie infantile	Michaux(Z.)
Rhumatologie	N..

	MM.		MM.
[illegible]	[illegible]d(A.)	Stomatologie	[illegible]
	[illegible]		[illegible]
Pathologie chirurgicale	[illegible]	[illegible]	[illegible]
	Baumann(J.)	Urologie	[illegible]
	Gosset(J.)		
	Laurence(G.		

PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE.
[illegible]

	MM.		
Clinique chirurgicale	Ameline(A.)	Clinique médicale	[illegible]
	Huguier(J.)		[illegible]
	Léger(L.)		[illegible]
	Padovani(P.)		[illegible]
	Patel(J.)		[illegible]
	Roux(M.)		[illegible]
	[illegible]		
	Sicard(A.)	Clinique obstétricale	[illegible]
Clinique médicale	Brouet(G.)		[illegible]
	N..		[illegible]
	Decourt(J.)	Clinique ophtalmologique	[illegible]
	Dreyfus(Gil.)		[illegible]
	Fauvert(R.)	Clinique urologique	[illegible]

Secrétaire général de la Faculté..... M. Morel(J.)
Secrétaire..... Melle Chaintreuil(G.)

[illegible]..... [illegible]
Conservateur..... Melle Goichon

Bibliothécaires..... Melles Dumaitre(P.); Laurent(H.); Le Noir(G.); [illegible]

Trois observations du syndrôme de DEBRE-FIBIGER

Un diagnostic précis est possible grâce au dosage et à l'étude des I7 cétostéroïdes urinaires.

Un traitement efficace est possible depuis que l'on sait le pouvoir anti-androgénique de la cortisone et l'action de la D.O.C.A, de la cortisone et du sel sur les insuffisances surrénales.

Dans cette thèse quatre observations d'enfants atteints de syndrôme de Debré-Fibiger traités à l'hôpital des Enfants Malades seront présentées.

A ce propos, une étude d'ensemble sera faite de l'hyperplasie congénitale des glandes cortico-surrénales et plus spécialement du syndrôme de Debré-Fibiger.

[illegible]

[illegible] cas de syndrôme de Debré-Fibiger ont déjà été rapportés dans la littérature médicale.

[illegible] décrit en 1905 par Fibiger :

Il s'agissait d'un enfant né à terme, [illegible] à l'état civil comme garçon et hospitalisé à l'âge de [illegible] pour [illegible] digestifs, vomissements, gastro-entérite. [illegible] hypothrepsique et déshydraté. Il meurt [illegible] qui suivent l'admission. L'examen montre l'absence de testicules, la scrotum vide, le pénis est normal. L'autopsie confirme l'absence de testicules et montre un utérus avec trompes et ovaires; de [illegible] le pôle supérieur des reins, elles ont un [illegible]. L'étude histologique n'a pu être faite.

[illegible] Debré et Semelaigne :

décrivent le cas d'un enfant de dix [illegible] Malades parce qu'il n'avait pas pris [illegible]. A son entrée, il pèse [illegible], mesure [illegible]. [illegible] d'un grand athrepsique. L'examen viscéral est normal. [illegible], dans la soirée, sa température s'élève à 39° et l'enfant [illegible] la nuit. Ses antécédents étaient strictement normaux.

A l'autopsie, les capsules surrénales sont augmentées de [illegible] elles pèsent chacune 13 gr, soit 4 fois plus que les surrénales [illegible] à cet âge.

A l'examen histologique, les coupes montrent une hyperplasie [illegible] de la couche corticale. La couche fasciculée est très augmentée et formée presqu'uniquement de cellules spongiocytaires. Cependant on ne voit aucune anomalie cellulaire et les travées sont [illegible] normalement.

[illegible]

signalent des cas de syndrômes identiques [illegible] garçon, le quatrième de la famille est [illegible] à l'âge de trois semaines, pour vomissements qui ont débuté

onze jours après la naissance. Le diagnostic de s[illegible] rejeté devant un examen [illegible] [illegible] ayant perdu 400 gr sur son poids de naissance.

L'autopsie montre des surrénales volumin[illegible] les fosses lombaires.

L'interrogatoire apprend que trois enfants sont morts en bas âge dans des conditions analogues.

En 1939, Butler et Ross Talbot

étudient les troubles biologiques du syndrôme de Debré-Fibiger. Ils constatent l'hyponatrémie, l'hyperkaliémie l'augmentation des ostrogènes et androgènes, du sodium et des chlorures urinaires.

En 1940, Behr et Dijkhuisen

rapportent le cas de deux frères qui meurent en bas âge, dans un tableau d'insuffisance surrénale.

Chez l'un d'eux, l'autopsie est faite et montre l'absence de zone glomérulaire distincte. Dans les couches les plus externes du cortex, on trouve des colonnes cellulaires: les cellules sont bourrées de lipoïdes, elles sont de deux types :

- grosses cellules rouges pourpres à noyaux ronds
- très grandes cellules à protoplasme pourpre et noyaux ovales, parfois multiples ou bourgeonnants.

En 19[illegible], Vorthemann

décrit trois cas de ce syndrôme, dans une même fraterie. Deux garçons de huit semaines, une fille de douze semaines. Une cousine au troisième degré présentait à 28 jours, outre des vomissements en jet, une cyanose et une polydactylie claire que le coeur était normal et qu'il n'y avait pas d'olive pylorique. Le clitoris était péniforme, il n'y avait pas de vagin. Utérus, trompes et ovaires étaient très petits. On trouve une ébauche de prostate.

L'histologie montre des surrénales [illegible] adénomateux.

En 1944, Zellinger

[illegible] par sérum salé et pericortène, l'hypofonctionnement minéralo-corticoïde.

En 1946, Cathala et Alison

[illegible] d'insuffisance surrénale chez [illegible] traitement.

A l'autopsie, les surrénales sont augmentées de volume, cérébriformes, pèsent IO gr chacune, possèdent trois couches bien différenciées, de grosses cellules claires qui leur donnent un aspect spongiocytaire. Les organes génitaux internes sont normaux.

En I948, Allibone, Baar et Cant

étudient 5 cas de pseudo-hermaphrodisme féminin qui meurent d'insuffisance surrénale.

5 cas d'hyperplasie surrénale chez des garçons atteints de macro-génito-somie précoce et d'insuffisance minéralo-corticoïde.

Ils notent la déperdition chlorée urinaire normale malgré les vomissements et l'ossification prématurée du carpe.

En I950, N.E France et Catherine

décrivent un cas de pseudo-hermaphrodisme se présentant comme un garçon hypospade avec troubles digestifs graves, rapportés à une insuffisance surrénale.

Un traitement par sel et extraits cortico-surrénaux est institué. Il amène une amélioration certaine.

L'arrêt du sel fait reprendre les troubles. Les modifications électro-lytiques sont importantes et l'hyperkaliémie entraine des troubles cardiaques.

L'autopsie montre des organes génitaux féminins, des surrénales augmentées de volume, et une zone glomérulaire très mince.

En I952, Julien Marie,

étudie le cas d'un garçon d'un mois amené pour vomissements et déshydratation ayant débutés une semaine auparavant.

Malgré le traitement l'enfant meurt.. Une étude anatomo-pathologique détaillée est faite: nous la rapporterons plus loin.

En I950, Wilkins

fait paraître son livre : "The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence" où un chapitre est consacré aux syndrômes surrénaux et à l'hyperplasie congénitale des surrénales.

En I95I : il expérimente la cortisone et constate son action sur l'hyper-androgénisme.

Ultérieurement il publiera des observations qui relatent les effets de la cortisone sur les différents aspects cliniques du syndrôme adrénogénital.

En 1953 Prader
étudie l'hyperplasie congénitale des surrénales et son traitement dans la revue pédiatrique Suisse Acta Helvética Pédiatrica.

En 1953, Jeune et Charrat
font une étude très complète de ce sujet dans "Pédiatrie de Lyon".

En 1953-54, Bernheim
étudie les troubles de l'hyperkaliémie dans cette [illegible].

En 1954, Decourt et Jayle
dans les "annales d'endocrinologie" étudient très scientifiquement le métabolisme des hormones surrénales et des [illegible].

En 1955, [illegible], Jeiler, Tofman
contribuent à notre connaissance étiologique de l'hyperplasie congénitale des surrénales dans " the journal of clinical investigation" et "the american journal of medicine".

Nous ne nous étendons pas sur les acquisitions récentes sur lesquelles nous reviendrons.

O B S E R V A T I O N S

Observation N°I Patrick H.....

Cet enfant a été soigné à l'hôpital des Enfants Malades, dans le service du [illegible], par le [illegible].

[illegible] a été normal, il pesait 3.50 [illegible]

A la maternité, on remarque :

I) une malformation des organes génitaux externes. On hésite sur le sexe. Finalement, on le déclare comme un garçon.

2) des vomissements fréquents, une dénutrition progressive. [illegible] le font hospitaliser le I2.9.53. L'état général est grave. L'enfant pèse [illegible] il est hyperthermique, il a tendance au collapsus.

L'examen montre deux grandes lèvres hypertrophiées qui ont un aspect de [illegible]. Il n'y a pas de testicule, le clitoris est très développé, il a deux centimètres sur la face dorsale, Iem sur la face centrale, [illegible] d'un [illegible] d'aspect prépatial et terminé par un gland ayant à son sommet une petite fossette. A un cm au-dessous de la terminaison du clitoris, se trouve une gouttière en forme de U, ouverte vers le haut et dans laquelle se trouve l'orifice uréthral. Le problème du sexe de l'enfant se pose et des examens complémentaires sont pratiqués :

une sonde est introduite par l'orifice uréthral, elle aboutit dans la vessie. Aucune communication n'est perçue entre le vagin et l urèthre. L'injection de produit opaque n'objective pas de cavité vaginale.

Ces examens ne permettent pas de conclure de façon définitive. Cependant, l'association d'une cryptorchidie et d'un hypospadias fait penser à un pseudo-hermaphrodisme féminin et, devant les signes cliniques, vomissements, tendance au collapsus, le diagnostic de syndrôme adréno-génital est évoqué et les examens de laboratoire suivants, pratiqués.

a) dosage du chlore et du sodium urinaire :

Cl = I04 mEq/l

Na = I40 mEq/l

Cette concentration est trop élevée pour un nourrisson qui a perdu du Cl et du Na par vomissements.

b) dosage dans le L.C.R. (car le collapsus empêche la prise de sang).

Cl = I06 mEq/l (normal : I25 mEq/l)
Na = I30 mEq/l (normal : I40 mEq/l)
K = 3,4 mEq/l (normal : 2 mEq/l)

Il y a donc fuite urinaire du sodium et du chlore. D'où légère diminution du sodium et du chlore dans les espaces extra-cellulaires et augmentation du potassium. Ceci caractérise l'insuffisance des hormones minéralo-corticoïdes.

c) dosage des I7 céto-stéroïdes urinaires :

9,5 milligrammes par 24 heures.

Les dosages de I7 céto-stéroïdes sont faits au laboratoire des Enfants Malades. La méthode appliquées est une modification de la technique de Birket et Smith. D'après cette méthode, le nourrisson ne doit pratiquement pas avoir de I7 céto-stéroïdes dans les urines.

Il y a donc hypersecrétion androgénique.

Examens para-cliniques :

On fait un transit digestif qui montre que, pylore, cardia, oesophage sont normaux; le cadre duodénal est élargi et refoulé en avant comme dans les tumeurs rénales ou para-rénales.

Traitement :

On institue le traitement pratiqué par Wilkins.

Cortisone I.M. 25 mg par jour
DOCA I.M. 2 mg par jour
ClNa 2 gr par jour par voie buccale
Antibiotiques : [illegible]

On constate [illegible]
Les vo[illegible]
redevient normale, cependant l'état [illegible]

Le 16 Sept-mars, [illegible] l'enfant pèse 3.200

Ionogramme sanguin :

Cl : I30 mEq/l
K : 8 mEq/l

Ionogramme urinaire :

Cl : I40 mEq/l
Na : I40 mEq/l
K : 35 mEq/l

On augmente la D.O.C.A. jusqu'à 4 mg et le ClNa jusqu'à 4 gr. A ce moment-là, on constate une amélioration réelle : les vomissements diminuent, la courbe de poids augmente : le 5 Octobre l'enfant pèse 3.600.

Nouvel ionogramme : [illegible]

L'élimination urinaire des I7 céto-stéroïdes est de 0,I5mg par 24

Le I0 Octobre 53, on constate :

Cl : [illegible]9 mEq/l
Na : [illegible]7 mEq/l
K : [illegible]

On donne : D.O.C.A. I.M. 2mg par jour
ClNa 2gr
Cortisone I.M. I2,5mg par jour

Du I0 Octobre au 5 Novembre 53, l'état général est excellent [illegible]

Le 6 Novembre, on constate :
des vomissements, des selles liquides, une chute de poids de 200 gr en 24 h. La numération et formule montre 38.000 G.B. dont 8[illegible] de polynucléaires.
Il s'agit d'une infection entérale. On prescrit
chloromycétine
D.O.C.A. 3mg au lieu de 2mg par jour
ClNa 3gr au lieu de 2gr

Le 7 Novembre, l'état s'aggrave, le poids diminue de 200gr. La déshydratation augmente. Il y a de nombreuses selles très liquides.
Le ionogramme plasmatique est perturbé.
Na : I36 mEq/l
K : I0 mEq/l
Cette poussée d'insuffisance surrénale aiguë a été déclenchée par l'infection entérale.
On fait une perfusion I.V. quotidienne de 350cc de serum physiologique et 400cc de serum glucosé.
On donne : D.O.C.A. 6mg
ClNa 4mg
En trois jours, l'état est complètement amélioré.

Le I9 Novembre53, l'enfant ne vomit plus. Les selles sont normales. Le poids a augmenté de 600 gr .
Na : I50 mEq/l
K : 7 mEq/l
On ajoute au traitement précédent la cortisone buccale : 12,5mg par jour. Le [illegible] I7 [illegible] I,40mg par 24 h.

Le même traitement est appliqué du I. Novembre au Ier Janvier
L'état de nutrition est excellent. Le poids passe de 4Kg à 5Kg600. L'équilibre électrolytique est normal.

Le Ier Janvier I954, la température s'élève. L'examen révèle une otite et une pneumopathie aiguë traitées par terramycine et chloromycétine.
L'enfant vomit et le poids diminue. Le ionogramme est perturbé:
K : 7,6 mEq/l
On donne : D.O.C.A. 6mg par jour
ClNa 5gr par jour l'enfant se rétablit.

Le 12.I.54 le poids est à 5.700g L'équilibre électrolytique est bon :

Cl : 100 mEq/l
Na : 140 mEq/l
K : 5,4 mEq/l
17 cétostéroïdes : 0,87 mg par 24h.

Le 15 Février, dans l'intention de rendre l'enfant à ses parents, la D.O.C.A. I.M. est supprimée et remplacée par un implant de 100mg. On donne en plus :

ClNa : 5gr
Cortisone buccale : 12,5mg.

En quelques jours surviennent des vomissements , une chute de poids progressive, une augmentation du potassium plasmatique à 7 mEq/l, dus vraissemblablement à l'insuffisance de l'implant.

Le 25 Février,de la D.O.C.A. est faite en injection : 2,3 puis 4mg par jour.

Le 10 Mars, l'état général est bon. L'enfant a 6 mois et pèse 6.200gr.

L'ionogramme montre :

Cl : 115 mEq/L
Na : 130 mEq/l
K : 4,8 mEq/l

Le 30 Mars, un pellet de 100mg de D.O.C.A. est implanté
la DO.C.A. I.M. est supprimée
on donne ClNa 5gr.

Du 30 Mars au 13 Avril, le poids reste stationnaire.
Le 13 Avril l'implant est enlevé car il y a risque d'abcès.

Le 15 Avril, un troisième implant de 100mg est mis.

Le 6 Mai, une otite déclenche une poussée d'insuffisance surrénale aigüe.

On donne 5mg de D.O.C.A. par jour, dose ramenée rapidement à 2mg.

Du 10 Mai au 1er Juin, l'enfant reçoit le traitement suivant:

D.O.C.A. : 2mg par jour I.M.
ClNa : 5gr par jour
en plus des deux implants de 100mg de D.O.C.A. qu'il possédait déjà.

Le 4 Juin, un nouvel implant de 100mg est fait, la D.O.C.A. est arrêtée .

Le malade a 9 mois, il pèse 7.300gr, mesure 66cm . L'état général est excellent. L'enfant vomit très peu.

L'ionogramme plasmatique montre :

Cl : 102 mEq/l - Na : 130 mEq/l - K : 6 mEq/l.

Le clitoris augmenté de un centimètre, une légère pilosité [illegible], ainsi qu'une tendance à la [illegible] androgénisme.

La radio du squelette ne montre pas de maturation osseuse excessive.

Le I0 Mai, les I7 cétostéroïdes ont augmenté : I,70mg par 24h.

Le Ier Juin, la cortisone est élevée à 25 mg par jour.

Le I0 Juillet, l'enfant est rendu à sa famille. Son état est excellent; son poids a augmenté.

Il reçoit le traitement suivant :

Cortisone I.M. 25mg 2 fois par semaine
ClNa 5 gr par jour.

L'enfant doit être suivi régulièrement à la consultation : [illegible] l'efficacité des implants.

Le 20 Aout; K : 6,4 mEq/l
Le 5 Sept. I7 cétostéroïdes : 0,I5mg par 24h ou 2,2mg/l
Le 27 Sept. K : 6,6 mEq/l
Le I5 Nov. K : 6,8 mEq/l

La pilosité pubienne et la pigmentation de la région génitale ont disparu.

Les I7 cétostéroïdes sont dosés :
le I3 Septembre : 0,65mg par 24h
le I5 Novembre : 0,23mg par 24h.

Le 6 Décembre l'enfant revient à la consultation pour un nouveau bilan. Il a I6 Mois.

Les I7 cétostéroïdes s'élèvent à 0,70mg
Le Na = I42 mEq/l
le K = 5,9 mEq/l

L'enfant reçoit le traitement suivant :

cortisone I.M. 25 mg 2 fois par semaine
cortisone buccale 25mg par jour
ClNa 5gr.

Le 3 Janvier I955, l'ionogramme est un peu perturbé.

Cl : II3 mEq/l
Na : I30 mEq/l
[illegible]

I7 cétostéroïdes = I,59 mg par 24h.

On décide de mettre l'enfant à la cortisone I.M. tous les deux jours. On donne 7gr de ClNa.

Le I6 Janvier, les parents s'aperçoivent que l'enfant devient

nerveuse. Elle n'a pas grossi depuis Décembre I954 et pèse II.200gr. Elle n'a pas de fièvre, ne vomit pas.

L'enfant est vue par le Docteur Leveque qui demande un nouvel ionogramme.

Le I9 Janvier I955 :

Na : I30 mEq/l
K : II mEq/l

Le taux élevé du K fait penser que les implants sont insuffisants à maintenir l'équilibre électrolytique. Une nouvelle hospitalisation est décidée.

Le 22 Janvier, l'examen montre que les implants ont disparu. L'enfant pèse alors IIkg300, mesure 80cm, il a I7 mois.

Ionogramme :

Na : I38 mEq/l
K : 5,6 mEq/l

L'électro-cardiogramme ne montre pas de signe d'hyperkaliémie.

On institue un traitement :

D.O.C.A. 2,5mg /24h
ClNa 5gr /24h
cortisone 25mg /24h

Les I7 cétostéroïdes sont de 0,32mg par 24h.

Le 3 Février, deux pellets de I00mg de D.O.C.A. sont mis
la D.O.C.A. I.M. 2,5mg est poursuivie de façon discontinue
la cortisone est diminuée : 25 mg tous les 4 jours.

Le 6 Février, une légère augmentation de la T.A. est constatée, peut-être à la suite de l'implant.

Ionogramme :

Na : I40 mEq/l
Cl : I00 mEq/l
K : 5,4 mEq/l

Le I2 Février, la D.O.C.A. I.M. est arrêtée

Le I9 Février, on donne de la cortisone :25mg tous les 4 jours
ClNa : 7gr par jour

Le 20 Février, on note une élévation thermique en relation avec une petite angine traitée par penicilline. La T.A est de I2-7 .

L'ionogramme sanguin montre :

Cl : 99 mEq/l
Na : I25 mEq/l
K : 5,8 mEq/l

Dans l'ionogramme urinaire on trouve :

Cl : 275 mEq/l
Na : 260 mEq/l
K : 70 mEq/l

Les I7 cétostéroïdes sont à 0,30mg par 24h.

Le 21 Février, la température diminue à 37°6, la T.A. = 10/9
On institue un traitement :

Cortisone tous les deux jours 25mg
ClNa 5gr.

Malgré la perte de poids importante et les signes d'insuffisance surrénale, l'enfant sort de l'hôpital le 24 Février sur la demande des parents.

Elle y entre à nouveau le 10 Mars, pour perte de poids de 400gr et [illegible]. Elle ne [illegible] pourtant pas. Sa tension artérielle est de 12/8.
L'ionogramme montre :

Cl : 104 mEq/l
Na : 130 mEq/l
K : 5,4 mEq/l

Le traitement suivant est donné :

Cortisone : 50 mg
ClNa : 5 gr par jour.

Le 16 Mars, on essaie de faire un nouvel examen de l'appareil génital, mais sans beaucoup plus de succès, car on injecte la vessie par l'orifice urétral sans pouvoir injecter le vagin, qui souvent, en cas de pseudo-hermaphrodisme féminin débouche dans l'urèthre, formant un sinus [illegible]. On ne tire toujours pas de conclusions définitives.
L'ionogramme sanguin a pour résultats :

Cl : 106 mEq/l
Na : 140 mEq/l
K : 7 mEq/l

Une fois rééquilibrée, l'enfant sort. Elle doit être suivie médicalement.

Le 18 Juillet 1955, elle a 2[illegible] mois, elle entre à nouveau dans le service pour vomissements.
Les 17 cétostéroïdes sont augmentés
L'ionogramme montre :

Cl : 101 mEq/l
Na : 126 mEq/l
K : 5,6 mEq/l

A la palpation abdominale on ne retrouve pas d'implant.
On institue le traitement suivant :

ClNa 3gr
Cortisone 25mg 1 jour sur 2
D.O.C.A. 2,5 mg

Le 2 Aout 1955, l'enfant a deux ans, elle pèse 12Kg900 et [illegible]

Na : [illegible] mEq/l
K : 6 mEq/l

On fait deux implants de 100 mg de D.O.C.A.
On donne 7gr de ClNa
25mg per os 3 fois par semeine de Cortisone.

Le 23 Août l'enfant sort. Elle [illegible] qui fait diminuer le sel à 4gr, tandis que la [illegible].

Le I6 Octobre, le taux de déhydro[illegible] d'étude biologique de l'hôpital Tenon, par une m[illegible] laquelle l'élimination normale chez un enfant est [illegible] suivant :

8mg/litre ou
5,6mg/24h.

Le I4 Novembre I[illegible] :

9,7 [illegible]
[illegible]

en appliquant la même mét[illegible].

[illegible] la [illegible] de cortisone :

[illegible]
4 fois 25mg per os
4gr de sel.

L'enfant est suivi à la consultation.

Le I2 Décembre I95[illegible], une exploration hormonale est [illegible] d'hormonologie de l'école de Puériculture de Paris

Le taux des I7 cétostéroïdes est de	3mg
Folliculine	5 gammas /24h.
I7 hydroxycorticoïde	I,5mg /24h.
Corticoïdes totaux (Gornall)	[illegible]

On conclut à la valeur nettement au[illegible] absence de prégnandiol et de folliculine.

Commentaire :

On ne peut affirmer le sexe de cet enfant, mais [illegible] au cours des syndrômes adréno-génitaux, caractérisé par une [illegible] des organes génitaux externes et l'existence d'un sinus uro-[illegible].

Comment juger de l'insuffisance surrénale ?

Outre les signes cliniques, vomissements, d[illegible], chute de poids, l'ionogramme et, en particulier, la kaliémie, en [illegible] teste. [illegible] le plus [illegible].

Dans ce syndrôme, nous l'avons vu, les modifications [illegible] essentielles sont celles de la maladie d'Addison.

[illegible] sont [illegible] dans le sang, alors que le K est anormalement élevé. La D.O.C.A. et le ClNa agissent très bien sur ces [illegible] l'équilibre hydro-minéral, comme nous tenterons de le prouver par la suite. Les doses [illegible] être [illegible] suivant le degré d'insuffisance surrénale.

La D.O.C.A. varie de 2à 7 mg, la cortisone de 25 à [illegible]mg.

Le ClNa de 2 à 7gr en plus du régime habituel.

A l'entrée du malade à l'hôpital, la cortisone et le sel ne suffisant pas à rétablir l'équilibre hydro-minéral, on est obligé

d'augmenter les doses de D.O.C.A. de 2 à 4 mg pour obtenir un résultat sur l'ionogramme.

Lors des poussées d'insuffisance surrénale aigüe, on institue une perfusion intra-veineuse de 350cc de sérum physiologique, on donne 6mg de D.O.C.A., on augmente la dose journalière de sel.

Les résultats sont bons, l'équilibre électrolytique est vite rétabli.

Le premier implant est insuffisant, le deuxième est raté, il faut arriver au troisième pour obtenir un bon résultat.

Les I7 cétostéroïdes sont anormalement élevés. Ils devraient être inférieurs à Img chez un enfant de cet âge.

La cortisone a pour action de baisser leur taux, sur lequel elle agit en freinant l'ACTH en excès.

A l'entrée du malade, 25mg de cortisone I.M. par jour font baisser les I7 cétostéroïdes de 9,5mg à 0,I5mg /24h.

On donne alors, par voie buccale, I2,5mg par jour. Mais cette dose semble insuffisante: elle n'empêche pas l'apparition de pilosité et l'augmentation du clitoris de Icm.

Le Ier Juin on donne 25mg de cortisone buccale par jour

Le I0 Juillet on donne :

25mg per os
25mg I.M. 2 fois par semaine

Le résultat semble alors satisfaisant.

En Février I956 nouvelle hospitalisation. L'enfant a 2ans I/2 il pèse IKg800, mesure 92cm, sa T.A. est de II/2-7.

Ionogramme sanguin montre :

Na : I40 mEq/l
K : 5,8 mEq/l

Glycemie : 0,66 gr

L'âge osseux est entre 4 et 5 ans: il ne manque que le noyau du coude pour obtenir un âge osseux de 5 ans.

Le rétro-pneumo-péritoine ne montre pas de grosses surrénales.

Le traitement institué est :

I0mg de Cortancyl
3gr de sel.

Le I7 Février, une nouvelle exploration hormonale est faite, dont voici les résultats :

G.B.S. I3	I3,Img/24h.
Prégnandiol = prégnanétriol	I5,3mg/24h.
I7 cétostéroïdes	4,5mg/24h.
Folliculine	25 gammas/24h.
I7 hydroxycorticoïdes	2,3mg/24h.
F.S.H. inférieur à 3 U.S/24h.	(à l'alcool)
F.S.H. inférieur à 5U.S/24h.	(au kaolin)

Les anomalies constatées à la première analyse se confirment avec des éléments nouveaux. En effet, le taux des trois alfa stéroïdes et I7 cétostéroïdes est nettement augmenté, on détecte la présence de prégnanétriol.

Un examen psychologique est fait par Mademoiselle Lyard. L'enfant a un psychisme normal, vif; il est difficile de définir ses tendances masculines ou féminines.

Le 29 Février, l'enfant est somnolent, déshydraté; on lui donne 2mg de D.O.C.A.

Le Ier Mars, le K s'élève à 5,5mEq/l.
Le traitement suivant institué :

Cortancyl : IOmg puis 20 mg
D.O.C.A. : 2mg
Sel : 5gr

Le IO Mars, le K s'élève à 6,3 mEq/l
On donne 4gr de sel au lieu de 3gr
3mg de syncortyl au lieu de 2mg.

Le I7 Mars K : 5,9 mEq/l

Le I9 Mars, on augmente encore les doses :
sel 6gr
D.O.C.A. 5mg.
Le 26 mars, le K est à 5mEq/l. L'enfant semble équilibré.

Des tests de recherche chromosomique sont faits :
I)- cutanés : en faveur du sexe féminin.
2)- lames de sang : la morphologie des polynucléaires neutrophiles est celle observée chez le sexe féminin.
3)- frottis de muqueuse buccale : présence de sexe chromatine dans 30% des noyaux.

Le 5 avril, l'implantation de deux pellets de IOOmg de D.O.C.A. est faite.

Le génitogramme apporte des résultats intéressants : on met en place une sonde dans la vessie et dans le vagin. La vessie est opacifiée avec une solution de diodone diluée. Le vagin est opacifié au lipiodol. En forçant la réplétion vaginale on opacifie le vagin et l'utérus. On obtient même une image de salpingographie. L'existence d'un appareil génital féminin est donc objectivée de façon indiscutable.

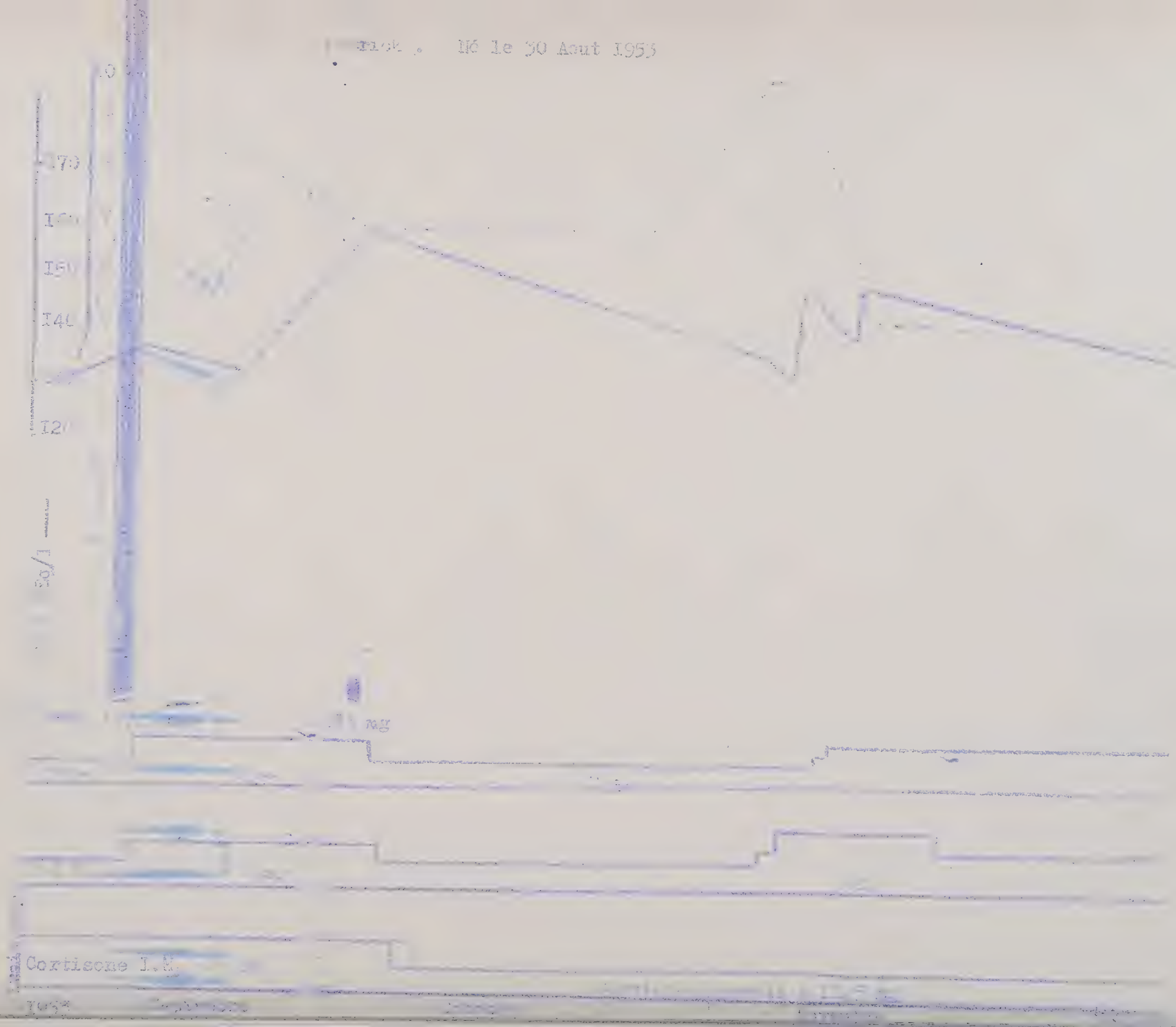
Le 7 Avril, le taux des I7 cétostéroïdes est de 0,65mg.
Devant l'aspect pléthorique de l'enfant, on diminue la dose de cortancyl à IOmg.

Le I6 Avril, l'enfant est présentée à Monsieur Debré, qui constate que les problèmes d'équilibration sont plus difficiles que d'habitude.

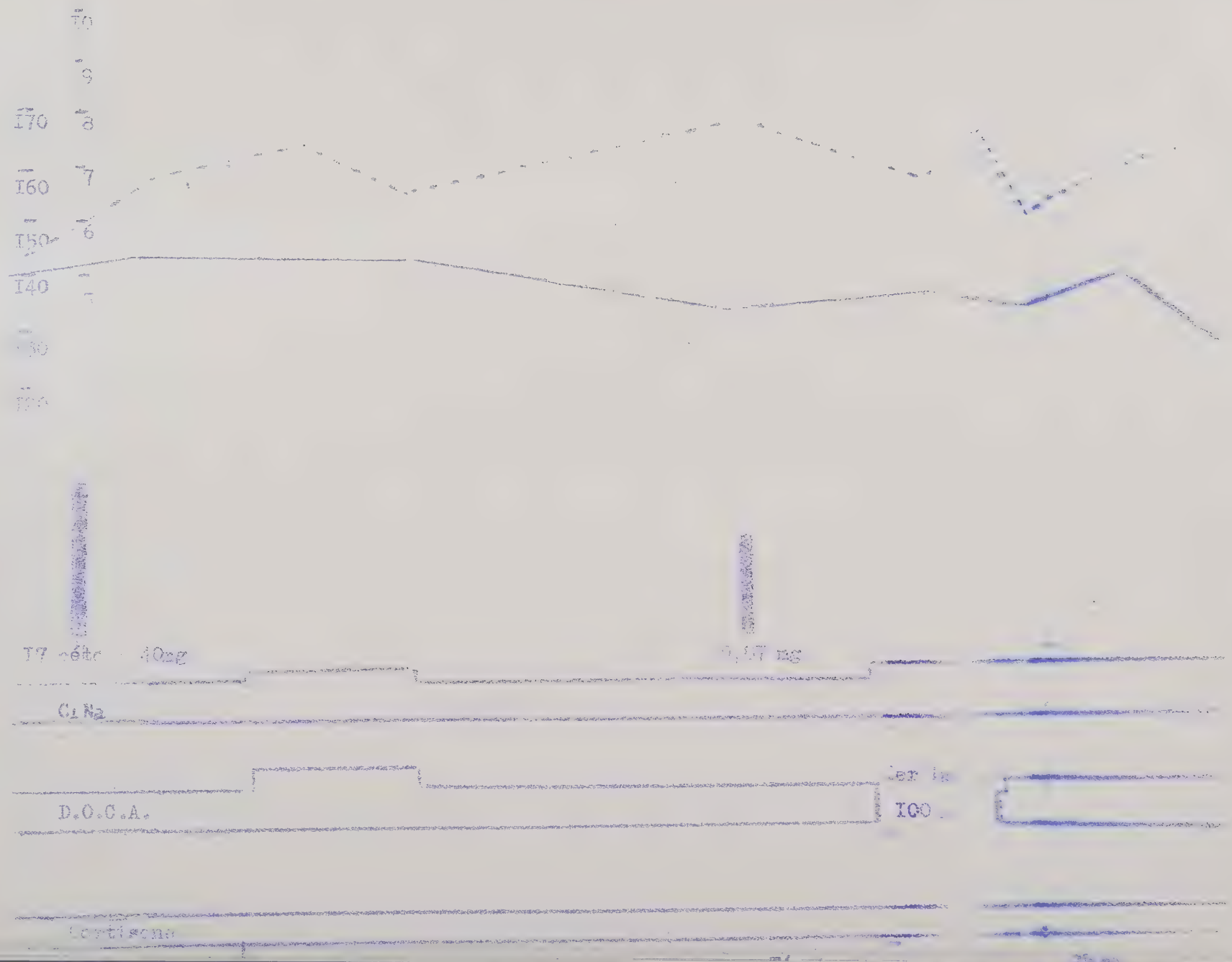
Cependant, ils semblent en partie, résolus puisque l'ionogramme fait après la dernière implantation est normal

Le I9 Avril, l'enfant sort du service. Agé de 2 ans et 8mois. Elle pèse [illegible], elle présente une érythrose faciale et un [illegible]

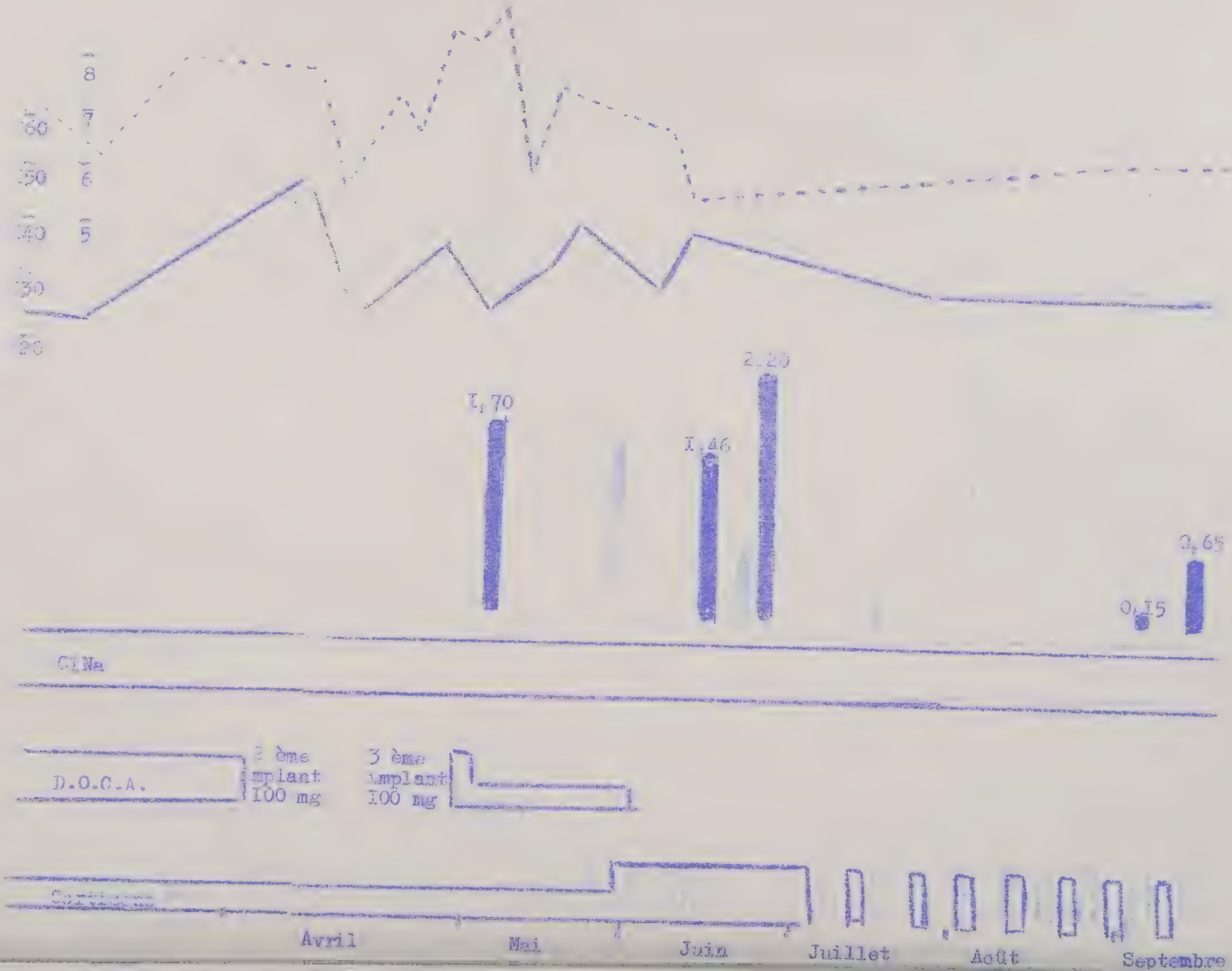
Né le 30 Aout 1953

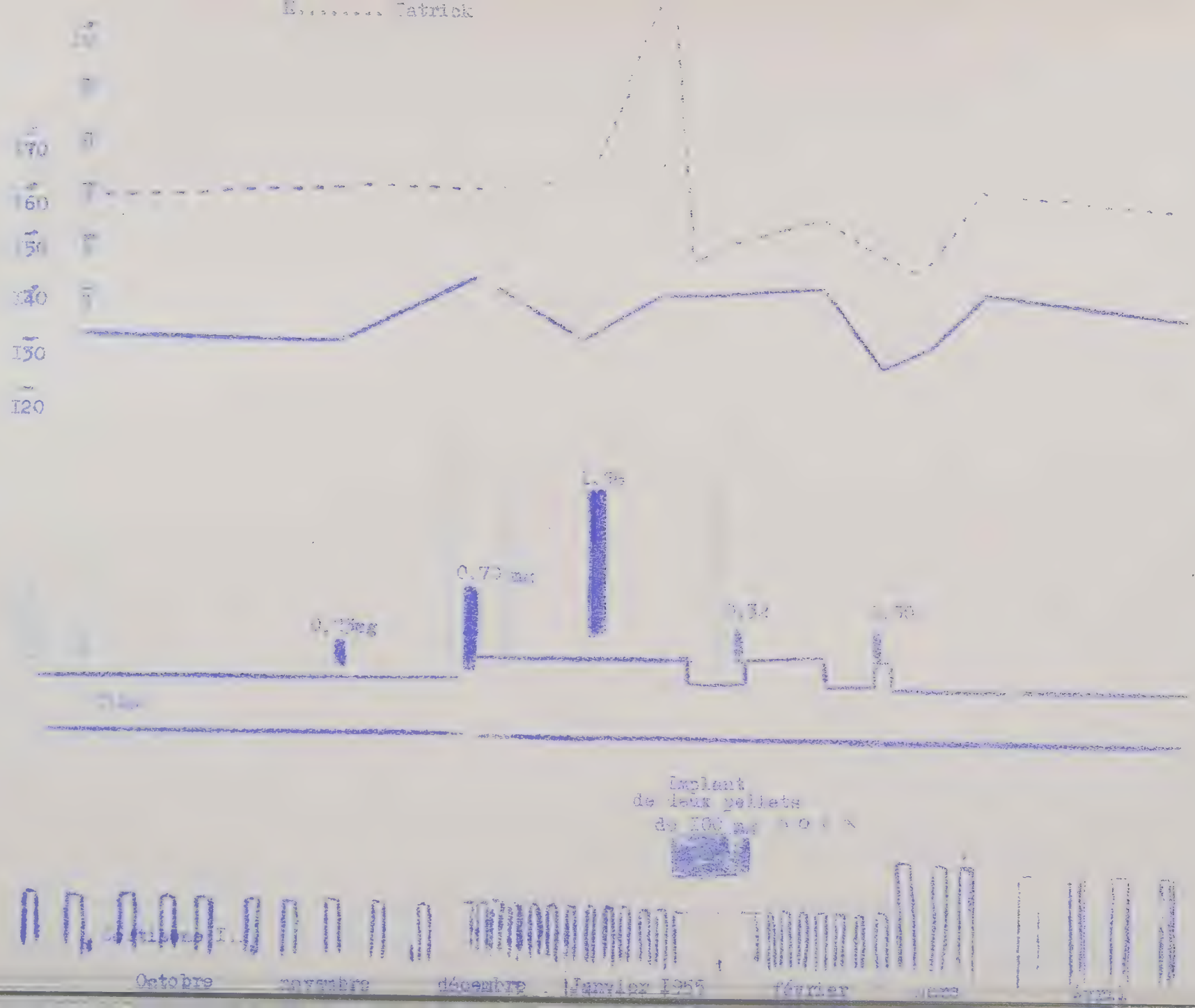


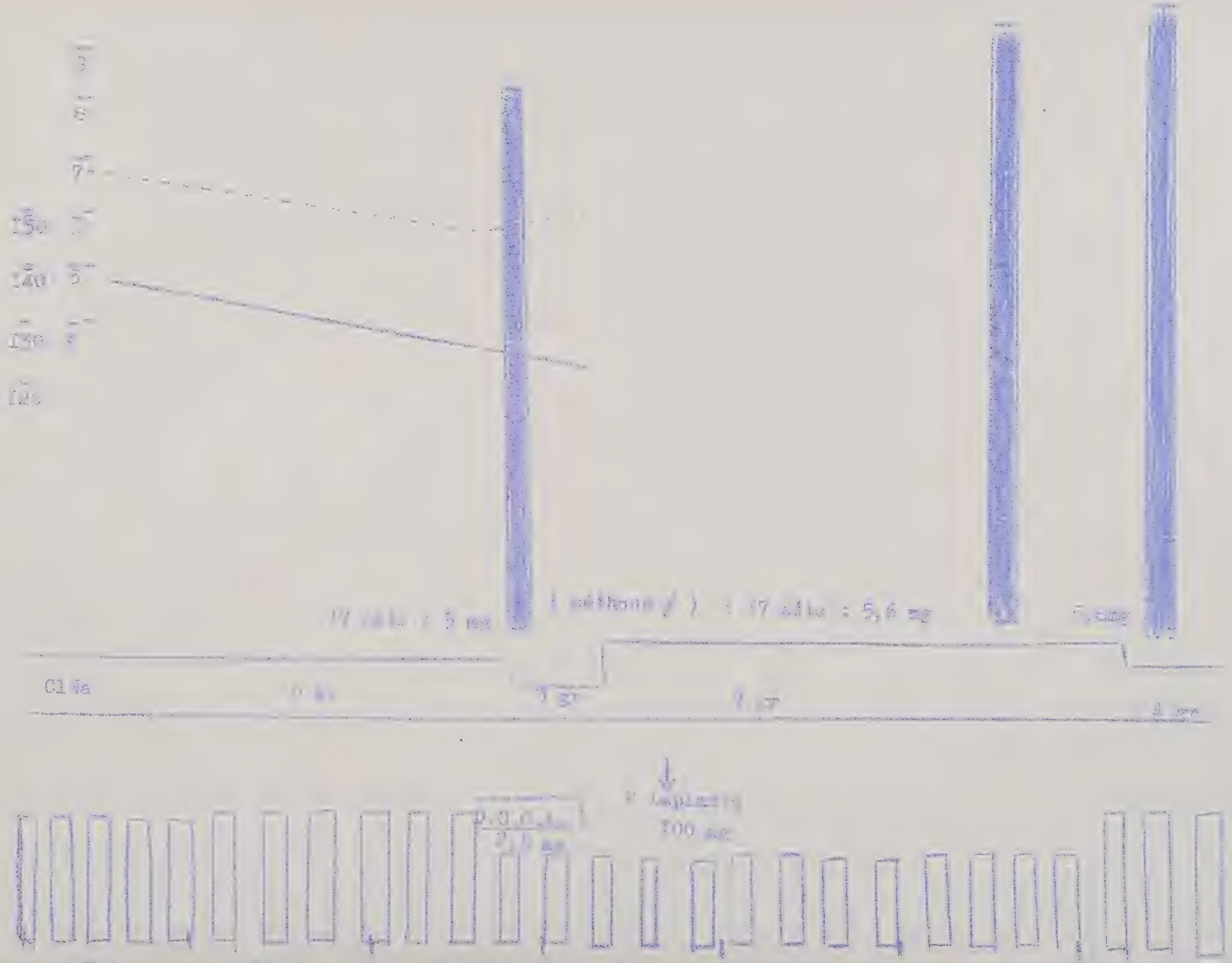
H..... Patrick



H..... Patrick


8
7
6
5
80
50
40
30
20
1,70
1,46
2,20
0,15
0,65
Cl Na
D.O.C.A.
2 ème implant 100 mg
3 ème implant 100 mg
Avril
Mai
Juin
Juillet
Août
Septembre


E..... Patrick
170
160
150
140
130
120
0,70 mg
0,34
Implant
de deux pellets
Octobre
novembre
décembre
Janvier 1955
février
mars


Mai
Juin
Juillet
Août
Septembre
Octobre
Novembre

lunaire, une pilosité modérée.

Le traitement à faire à domicile est le suivant :

Cortancyl : 10mg
Sel : 6gr.

Il est intéressant de constater qu'un examen radiographique plus perfectionné et plus réussi, des voies génitales, a permis de confirmer ce qu'on avait déduit logiquement. La preuve est faite; cet enfant appelé Patrick, puis Daniel(e) par mesure de prudence, peut définitivement porter un prénom féminin et changer d'état civil.

Durant ce deuxième séjour, des explorations hormonales plus complètes du métabolisme des stéroïdes, en particulier, ont été faites.

Lors de la nouvelle hospitalisation, on constate que les troubles métaboliques de l'enfant sont particulièrement difficiles à équilibrer. Les 17 cétostéroïdes restent élevés, (les dosages ne peuvent être comparés car ils ont faits par des méthodes différentes), et il faut augmenter la dose de Cortancyl à 20mg pour obtenir un résultat satisfaisant. Mais alors, on voit apparaitre des signes d'hypercorticisme, faciès en pleine lune et pilosité.

C'est pourquoi il est très difficile de freiner suffisamment le taux des 17 cétostéroïdes, pour obtenir un âge osseux correct.

L'équilibre hydrominéral est, lui aussi, bien difficile à équilibrer. Le taux de K reste élevé. On est obligé d'augmenter la dose de D.O.C.A. de 2 à 5 mg et le sel de 3 à 6gr. Seule, une implantation de deux pellets de 100mg de D.O.C.A. finit par avoir raison des troubles électrolytiques. Mais il est bien certain qu'une surveillance et un remaniement constants du traitement seront nécessaires.

Observation N°2 Z..... Michel
né le I4 Novembre I954

Enfant âgé de 6 semaines, adressé le 24 Décembre I954 à l'hôpital des Enfants Malades, hospitalisé dans le service du Professeur Brissaud.

Cet enfant présentait depuis le 20 Décembre environ, des vomissements en jets irréguliers, accompagnés d'anorexie, de somnolence, d'altération de l'état général, de collapsus.

Une otite avait été diagnostiquée et un traitement antibiotique entrepris.

Antécédents personnels :

C'est un troisième enfant. La grossesse est normale. L'accouchement a un retard de 20 jours sur la date prévue, il est dystocique : présentation de l'épaule. Poids de naissance : 4.600gr. L'enfant est réanimé car il est cyanosé.

A la maternité, on note une bosse séro-sanguine très importante et un hypospadias. L'enfant est déclaré comme garçon.

A la sortie, l'enfant avait perdu 500gr. Rentré chez lui, il boit d'abord très bien, puis refuse ses biberons. Pendant les trois premières semaines, on ne note aucun vomissement. Puis, à partir de la troisième semaine, il vomit un peu et boit très lentement.

Cet état persiste jusqu'au 20 Décembre où, habillé, l'enfant pèse 5kg.

Examen :

L'enfant entre dans le service, dans un état très grave de déshydratation et de collapsus. Il a trois I/2, pèse 4Kg, il est cyanosé, non dyspnéique, très hypotonique. On note une hypothermie à 35°.

On le fait boire, le liquide mis dans la bouche est rejeté immédiatement.

En conclusion, le petit malade présente un aspect préagonique : il est dans un torpeur profonde, n'a pas de réactions, il est déshydraté et se présente comme un neuro-toxique grave.

L'examen ne permet de retrouver aucun signe capable d'expliquer cet état toxique.

On institue d'emblée le traitement suivant :

Perfusion I.V. de serum physiologique, glucosé et bicarbonaté.
Antibiotiques : penicilline, streptomycine
Cortisone : 6mg 2 fois = I2mg
Syncortyl : Img.

La tension artérielle remonte, la température également.

Le 25 Décembre, l'enfant est moins déshydraté, l'état général est un peu amélioré; mais il vomit la moindre gorgée, et on est encore bien inquiet à son sujet.

L'appareil génital est examiné. On pensait jusque là qu'il s'agissait d'un garçon porteur d'un hypospadias. Un examen plus approfondi montre en réalité : un scrotum bifide et surtout cryptochide, un hypospadias.

L'association du collapsus, du syndrome de déshydratation grave, et des vomissements à des malformations génitales, évoque un syndrome de Debré-Fibiger. Il s'agissait d'un clitoris hypertrophié et de deux grandes lèvres soudées, et l'orifice hypospade pourrait être l'ouverture d'un sinus uro-génital, tel qu'on en décrit dans le syndrome de Debré-Fibiger.

La réhydratation par voie I.V. est continuée (I litre de serum par jour).

Le 26 Décembre, le collapsus empêche toute prise de sang, on doit donc se contenter du :

ionogramme urinaire :

Cl : 87 mEq/l
Na : 73 mEq/l
K : 80 mEq/l

Le 27 Décembre 1954, l'état général est un peu plus satisfaisant; température à 39°. Quelques vomissements peu abondants sont notés. L'examen montre une rhinopharyngite. On fait un prélèvement de gorge, on trouve du staphylocoque doré sensible à la chloromycétine.

Dosages urinaires :

Cl : 144 mEq/l
Na : 130 mEq/l
K : 26 mEq/l

Ceci prouve la fuite chlorurée, test d'insuffisance surrénale, le taux normal des chlorures urinaires étant inférieur à 100 mEq/l.

17 cétostéroïdes : 1,48 mg /24h. Ce taux est supérieur à la normale (1mg), mais n'est pas très élevé. Ils ont été dosés dans le laboratoire des Enfants Malades, par la méthode de Birket et Smith citée plus haut, dans laquelle, seules les traces de 17 cétostéroïdes sont considérées comme normales chez le nourrisson.

Le 28 Décembre, l'état général est excellent, l'enfant à pris 100 gr en 24h., sa température est à 37°5.

On donne :

Cortisone : 10mg I.M. en 3 fois
D.O.C.A. : 3mg
ClNa : 4gr

On peut enfin faire le ionogramme plasmatique :

Na : 123 mEq/l (normal : 135 à 145 mEq/l)
K : 7,4 mEq/l (normal : 4;5 mEq/l)
ce qui confirme le diagnostic.

On retrouve donc les troubles métaboliques de l'insuffisance surrénale : abaissement du Na plasmatique et élévation du K.

Le 31 Décembre, l'état général est meilleur, l'enfant vomit toujours, mais très peu.

Le taux de K diminue dans le sang : 5,4 mEq/l
Un bon résultat est également obtenu sur le taux des I7 cétostéroïdes : 0,2I mg.

Le 2 Janvier 1955, l'enfant perd du poids, I60gr; il pèse 4Kg100. On constate une certaine raideur de la nuque. Le F.L. est cependant normale.

Le 3 Janvier, l'enfant n'est plus raide; il reprend le poids perdu.

K : 6,3 mEq/l
On donne : 4mg de D.O.C.A.
Cortisone et ClNa sont poursuivis à la même dose.

Le 7 Janvier :K : 6,8 mEq/l
I7 cétostéroïdes = 0,I9mg /24h.

La cortisone I.M. est poursuivie à la même dose ainsi que le sel : 4gr
et la D.O.C.A. : 6mg.

Le 9 Janvier, on constate une chute de poids de I50 gr, la température est à 38°. Il n'y a pas de signes d'insuffisance surrénale. Un prélèvement de gorge montre du staphylocoque doré.

Le I3 Janvier, on tente d'explorer plus à fond les voies génitales, mais sans succès. Seule la vessie est injectée, et non le vagin. Aucune conclusion n'est tirée de cet examen.
On fait alors une biopsie cutanée. D'après les travaux de Moore et Graham, la chromatine serait de I5% chez l'homme et 65% chez la femme. On trouve qu'il s'agit d'un enfant du sexe féminin.

Le I5 Janvier, un ionogramme plasmatique donne les résultats suivants :

Cl : 90 mEq/l
Na : I25 mEq/l
K : 7,6 mEq/l

qui met en évidence des signes métaboliques d'insuffisance surrénale.
Le même traitement est poursuivi :

Cortisone : I8mg
D.O.C.A. : 6mg
ClNa : 4gr

Les I7 cétostéroïdes urinaires sont à 0,22mg /24h.

Du I9 Janvier au I5 Février, l'état général est satisfaisant; l'enfant prend du poids, il pèse 4Kg300 le I7 Janvier, il a 2 mois; 4Kg700 le 7 Février.

Le 7 Février, les I7 cétostéroïdes urinaires oscillent entre 0,27mg et 0,I7mg.

Le I2 Février, le taux de K est encore élevé.

Devant la persistance des troubles métaboliques, on augmente la dose de D.O.C.A. à 9mg.

Le I7 Février, la température s'élève à 38°, l'enfant tousse; l'auscultation pulmonaire décèle quelques râles sous crépitants aux deux bases pulmonaires. S'agit-il d'une atteinte infectieuse ou d'un excès de D.O.C.A. ? Devant l'élévation de la T.A. on penche pour cette deuxième hypothèse. Par prudence, on diminue la dose de D.O.C.A. à 6mg, on supprime le sel pour les trois derniers biberons.

Le 7 Mars, on donne la cortisone par voie buccale, en triplant la dose. Le malade reçoit 50mg par 24h.

On constate une semaine après, une chute de poids, des vomissements qui semblent coïncider avec la prise de cortisone buccale; on reprend la cortisone I.M. : I8mg.

Le 3I Mars, l'état général étant satisfaisant, on essaie à nouveau la cortisone buccale : 25mg par 24h. en 4 fois. La T.A. est élevée : I3-6

Le 2 Avril, le taux de K n'est pas encore normal :

K : 6,5 mEq/l

Un syndrome de Cushing se constitue peu à peu, caractérisé par une bouffissure du visage, une pilosité importante sur le tronc, les membres, la face, vraisemblablement déclenché par des doses excessives de cortisone.

La cortisone buccale est alors baissée progressivement à 20, I5, puis I0 et 5mg: les mêmes doses de D.O.C.A. sont conservées.

Le taux des I7 cétostéroïdes est très bas : on en retrouve des traces dans les urines : 0,03 mg /24h.

A la fin du mois d'Avril, l'état de l'enfant est excellent; la courbe de poids est ascendante, il ne vomit pas.

L'aspect cushingoïde disparait, seule reste une pilosité assez abondante au niveau du front.

Les points d'ossification correspondent à un âge osseux de I an alors que l'enfant a 6 mois.

Le I6 Mai, un dosage des I7 cétostéroïdes urinaires montre leur augmentation à 0,57mg.

La cortisone buccale est augmentée de I0mg.

Le 2I Mai, les corticoïdes urinaires sont dosés à l'hôpital Tenon :

corticoïdes réducteurs = désoxycorticostérone :
3,2 mg /l ou 0,9 mg /24h.
2o cétostéroïdes : I,5mg/l ou 0,45mg/24h.

Au début du mois de Juin, le traitement est le suivant :

D.O.C.A. : 7mg
Cortisone : I0mg
ClNa : 4gr.

Le ionogramme plasmatique s'est amélioré :

Na : I40 mEq/l

K : 5,4 mEq/l, ce taux est toujours un peu élevé

Le I8 Juin, un implant de trois pellets de D.O.C.A. est fait dans la région para-ombilicale droite, ce qui correspond à une dose totale de 275 mg de D.O.C.A.

La T.A. est à II-7

Les I7 cétostéroïdes ont un peu augmenté : 0,75 mg, la cortisone buccale est alors passée de I0 à 20 mg.

Le 2I Juin, l'enfant attrape la varicelle. La dose de D.O.C. est augmentée à 3mg car on craint la répercussion de l'infection sur son équilibre électrolytique.

Le 25 Juin, l'enfant vomit, n'a pas de diarrhée, perd du poids. Ces signes cliniques d'insuffisance surrénale sont confirmés par l'ionogramme plasmatique :

Na : I32 mEq/l

K : 7,6 mEq/l

On pense que ces troubles sont dus à un déficit de D.O.C.A., l'implant n'étant pas encore assez résorbé.

La dose de D.O.C.A. est augmentée : 5 mg /24h. en I.M.

2 gr de sel sont redonnés en plus du régime normal.

Le 7 Juillet

K : 9,4 mEq/l, ce qui est un taux très élevé, mais il s'agit d'un microdosage.

Le 9 Juillet, l'enfant pèse 7Kg975 à 8 mois.

Les implants sont localement très bien perceptibles, il n'y a pas d'organisation fibreuse autour.

L'ionogramme plasmatique ayant montré un taux élevé de K, alors que le Na est normal, on augmente la dose de D.O.C.A. I.M. de5 à 8mg.

La cortisone buccale est également légèrement augmentée à 25mg.

Voici les résultats des examens pratiqués alors :

Na : I40 mEq/l

K : 9,4 mEq/l

I7 cétostéroïdes urinaires : 0,5mg.

L'enfant part en vacances quelques jours après, avec :

cortisone buccale 25mg

sel.

A la fin du mois d'Août, l'enfant a 9 mois, il est à nouveau hospitalisé pour vomissements et chute de poids.

L'ionogramme plasmatique montre :

Na : I40 mEq/l

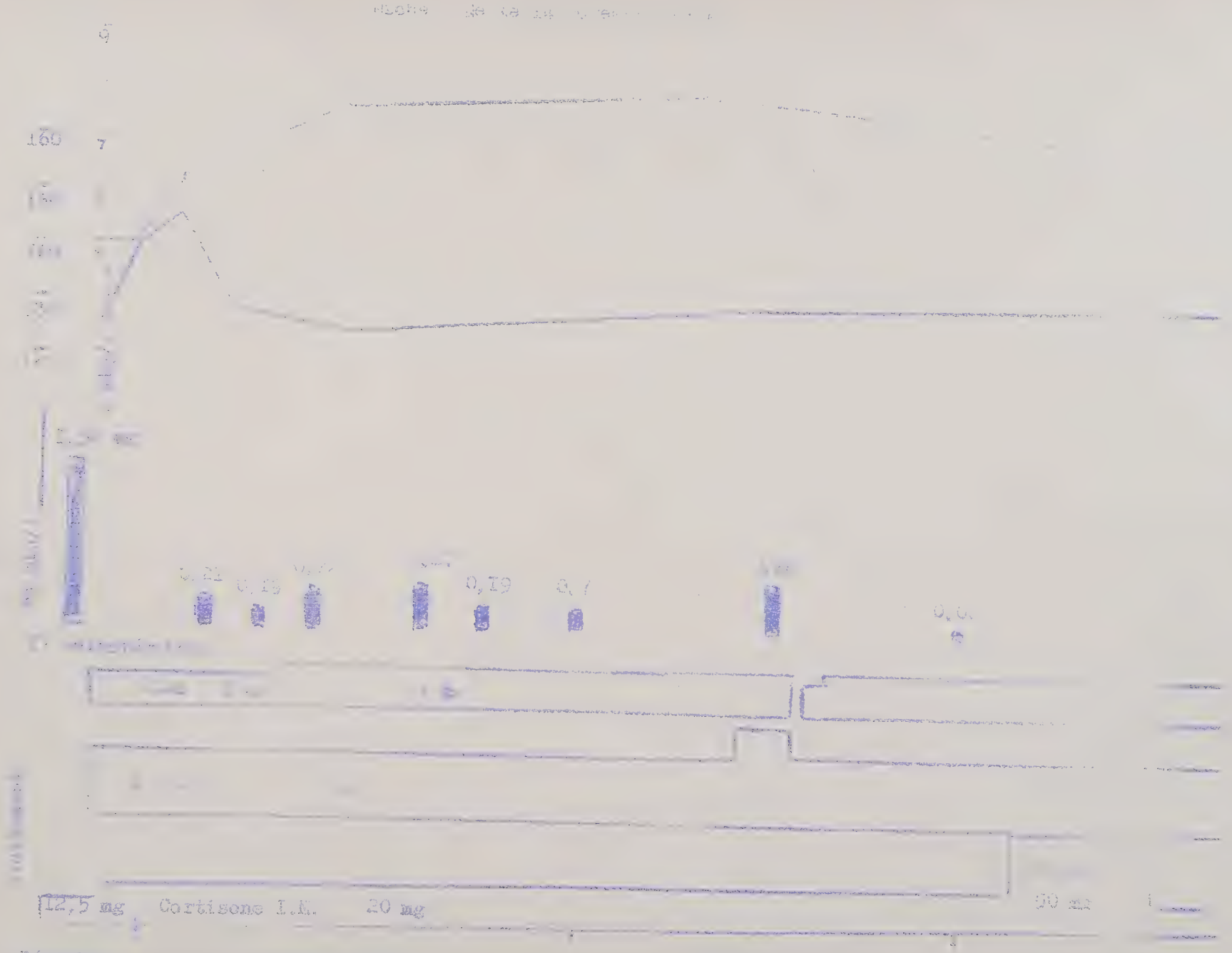
K : 7,I mEq/l

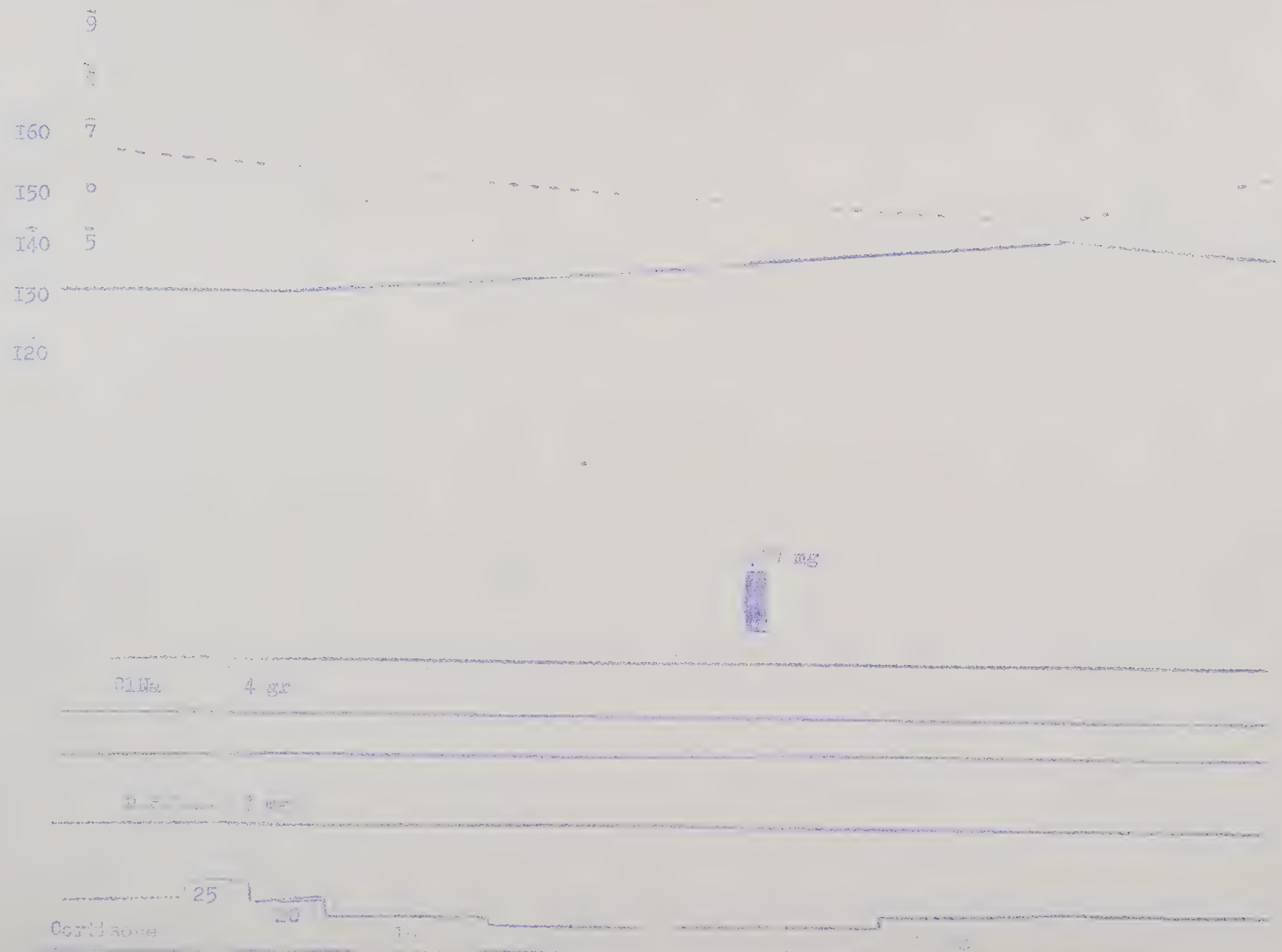
Dans l'ionogramme urinaire on trouve :

Cl : 2I9 mEq/l

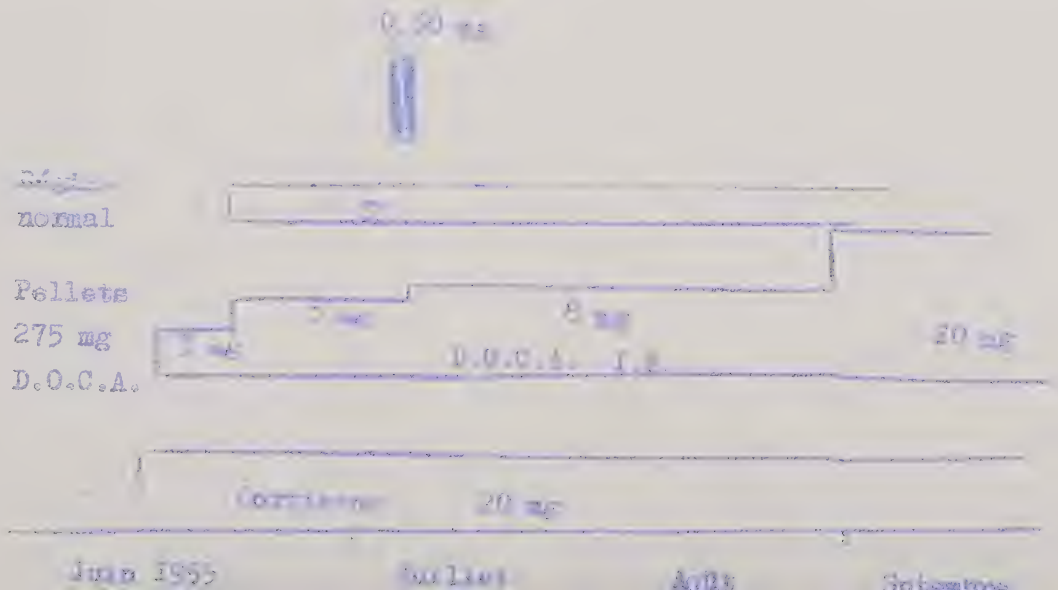
Na : 22I mEq/l

ce qui est une concentration trop


160
7
0,21
0,19
0,19
12,5 mg
Cortisone I.M.
20 mg
50 mg
Décembre
Janvier 1955



9
7
160
150
140
5
130
120
mg
ClNa
4 gr
25
Cortisone


normal
Pellets
275 mg
D.O.C.A.
8 mg
20 mg
D.O.C.A. I.P.
20 mg
Juin 1955
Juillet
Août

[illegible] la fuite chlorurée urinaire.

Un traitement à base de

Cortisone : 20 mg et
D.O.C.A. : I0 mg.

L'enfant est suivi à la consultation par la suite.

Le 5 Septembre, son état général et électrolytique est très satisfaisant.

Le 22 Février I956, elle a I5 mois, pèse I0Kg800, son traitement est le suivant :

I0mg de syncortyl
25mg de cortisone par jour

Elle ne vomit pas, n'a pas l'aspect cushinoïde.

Le [illegible]5 Mars I956, à l'hôpital Tenon, on fait des dosages hormonaux urinaires qui montrent :

déhydroépiandrostérone : 3,2 mg /L = 0,4mg/24h.
L'élimination normale par 24h. chez l'enfant est inférieure à 3mg.

Le 2 Mai I956, les I/7 cétostéroïdes sont normaux, l'âge osseux normal, l'état général [illegible] est noté.

On donne :

I0mg de D.O.C.A. I jour sur 2
20mg de cortisone par jour.

Un génitogramme fait par Boissonnat réussit à injecter le vagin et l'utérus et à prouver ainsi le pseudo-hermaphrodisme féminin.

Le 9 Mai, l'enfant est reçu à la consultation, elle est parfaitement bien, avec la D.O.C.A. I jour sur 2.

On demande une rectification de l'état civil.

Commentaire :

Il s'agit d'un pseudo-hermaphrodisme féminin, comme le font penser ces malformations associées au syndrome d'insuffisance surrénale, et comme le prouve définitivement le génitogramme.

Envisageons maintenant les conclusions à tirer des nombreux examens, et de la conduite du traitement.

La mise en oeuvre, le 25 Décembre I954, 3 semaines après la naissance, du traitement suivant :

ClNa : 3gr puis 4gr le 9 Janvier
D.O.C.A. : 2, 3, 4 et 6 mg le 3I Décembre
Cortisone I.M. : I2,5 puis 20mg le 3I Décembre
Perfusion de sérum salé et glucosé

corrige les troubles cliniques: vomissements, déshydratation, les troubles métaboliques insuffisamment, puisque le K reste élevé assez longtemps.

Les I7 cétostéroïdes diminuent progressivement de [illegible] grâce à l'action de la cortisone qui freine l'A.C.T.H.

Devant l'insuffisance des résultats sur le métabolisme hydro-[illegible], on augmente la dose de D.O.C.A. à 9mg. L'apparition de [illegible] pulmonaires la font diminuer à 6mg.

Donc, qu'il s'agisse de la D.O.C.A. ou de la cortisone, une surveillance clinique sévère est nécessaire pour éviter les excès de thérapeutique et donner cependant la dose efficace, apte à équilibrer l'ionogramme et à freiner les I7 cétostéroïdes.

L'augmentation des I7 cétostéroïdes favorise la maturation osseuse. La cortisone en freinant l'hyperandrogenisme, a une action sur l'ossification de l'enfant, mais insuffisante puisqu'à six mois, il a un âge osseux de un an.

Dans cette observation, il apparait que l'hyperandrogénisme est rapidement freiné par la cortisone. Par contre, l'équilibre hydro-minéral est beaucoup plus difficile à obtenir. En effet, le K reste élevé pendant trois mois environ, puis il revient à un taux normal, ainsi que le Na, avec un traitement de

7 mg de D.O.C.A. I.M.
I0 mg de cortisone buccale
4 gr de ClNa

L'implantation des pellets perturbe à nouveau cet équilibre, car la résorbption est lente.

Il faut constamment tenir compte des signes cliniques, des examens de laboratoire, pour maintenir un équilibre hormonal précaire et éviter les excès de thérapeutique.

Observation N° 3 L..... Daniel

Ce garçon de II jours fut envoyé à l'hôpital des Enfants Malades, parce qu'il présentait depuis la veille, vomissements, crises douloureuses, collapsus, qui, étant donné les antécédents collatéraux, évoquaient un syndrôme de Débré-Fibiger.

Antécédents héréditaires :

Aucune anomalie familiale, aucun signe d'insuffisance surrénale ne sont retrouvés. La mère présente des kystes dermoïdes sur les membres, dont la nature serait à préciser par biopsie.

Antécédents collatéraux :

Ils sont beaucoup plus intéressents à étudier : 4 frères sont morts de façon semblable, à tel point qu'il est impossible par l'interrogatoire d'individualiser leur histoire.

La naissance se passe sans incident. Les enfants n'ont pas été réanimés, n'ont pas présenté d'ictère. Ils avaient des organes sexuels masculins normalement constitués, sauf le deuxième qui aurait eu besoin d'une intervention; il s'agissait probablement d'un hypospadias.

Ces enfants étaient parfaitement bien portants jusqu'au septième jour. Vers cette date, survenait d'abord, un hoquet anormalement intense et persistant. Entre le douzième et le quinzième jour apparaissent des vomissements d'abord épisodiques, puis répétés abondants, en fusée.

Ces enfants présentaient un syndrôme douloureux intense, ils criaient pendant des heures sans être soulagés par [illegible]. La déshydratation était rapide et impressionnante. Ils se refroidissaient facilement, il était impossible de les réchauffer. Ils étaient fréquemment cyanosés.

Les parents signalent que leurs enfants auraient grandi d'une manière extraordinaire dans les jours qui précédaient leur mort. Le deuxième, d'après le médecin de famille, aurait atteint la taille d'un an. Aucun trouble de la pilosité n'est signalé.

Antécédents personnels :

C'est un cinquième enfant, né le IO Octobre I954. L'accouchement est normal. Le poids de naissance est : 3Kg500. L'enfant est bien portant jusqu'au septième jour.

Le IOè jour, apparaissent :
des vomissements
des crises douloureuses,
une tendance au collapsus

Le IIè jour, l'enfant est hospitalisé. A l'examen, il est un peu pâle, fatigué, légèrement hypotonique. Les divers organes : coeur, poumon, foie, rate sont normaux. Les organes sexuels sont normalement constitués : les deux testicules sont présents mais un peu petits.

Le 23 Octobre 1954, l'enfant pèse 3Kg220 et mesure [illegible]. [illegible] de [illegible]. Ce qui est [illegible] par les examens de laboratoire.

L'élimination urinaire de chlorure de sodium est de 4,23gr‰
Le Na sanguin est de 2,99gr ‰
Le K sanguin est élevé à 280 mg ‰
Les I7 cétostéroïdes sont augmentés à 7,2[illegible] mg.

L'action rapide de la thérapeutique :

D.O.C.A. : 2,5 mg
ClNa : 2 gr
Plasma de quinton 60 cc matin et soir, renforce le diagnostic.

Le I7 Octobre, l'état de l'enfant est amélioré. Les jours suivants, le poids augmente régulièrement, en maintenant le même traitement.

Le 2[illegible] Octobre 1954, l'enfant vomit et semble fatigué. Le bilan biologique montre une élévation du potassium.

On ajoute 5 mg de Cortisone au traitement antérieur.

Les vomissements s'arrêtent. L'état général s'améliore. L'enfant pèse 3Kg370.

Le 27 Octobre 1954, l'enfant est hospitalisé aux Enfants Malades, dans le service du Professeur Royer. Le bilan biologique montre :

Cl : 98 mEq/l
Na : I26 mEq/l
K : 8,4 mEq/l

L'équilibre électrolytique est donc perturbé. Devant ce résultat, on est obligé de modifier le traitement tout d'abord proposé (cortisone et chlorure de sodium) et d'ajouter une dose de D.O.C.A. de 2,5mg.

L'enfant reçoit donc le traitement suivant :

Cortisone : 25 mg
D.O.C.A. : 2,5 mg
ClNa ; 3 gr.

Il pèse 3kg450, mesure 55 cm, vomit encore un peu.

Le 3I Octobre, on augmente la dose de D.O.C.A. de 2,5 à 3,5 mg, le ClNa de 3 à 4 gr.

Le taux des I7 cétostéroïdes urinaires est de I,56 mg ([illegible] aux Enfants Malades, méthode de Birket et Smith modifiée).

Le 6 Novembre, l'ionogramme plasmatique est encore perturbé :

Na : I33 mEq/l
K : [illegible],4 mEq/l
Cl : [illegible] mEq/l

[illegible] l'état général est satisfaisant.

[illegible] de cortisone dans les [illegible] jours, puis on [illegible] de 4 Novembre. [illegible] ne semble pas avoir de répercussion sur l'équilibre électrolytique. Sans doute est-il stabilisé par l'augmentation de la dose de DOCA à 5 mg.

Le 4 Décembre I954, la cortisone I.M. est reprise à raison de 25 mg tous les deux jours.

Le I0 Décembre I954, l'ionogramme plasmatique montre une légère augmentation du Potassium.

On fait un nouveau dosage des I7 cétostéroïdes urinaires qui les montre abaissés à 0,46 mg (aux Enfants Malades).

Au début du mois de Janvier I955, l'enfant fait une diarrhée infectieuse traitée par chloromycétine. Il perd du poids. Ces troubles retentissent sur l'ionogramme plasmatique.

Na est abaissé : I25 mEq/l
K est élevé : 7,4 mEq/l

On donne pendant quelques jours une dose journalière de I2,5 mg de Cortisone, puis on revient à la dose initiale.

D.O.C.A., dose augmentée à I0 mg
Sel 3 gr à 3,5 gr.

L'ionogramme plasmatique s'améliore :

Na : I42 mEq/l
K : 6 mEq/l

Les I7 cétostéroïdes continuent à baisser.
L'état général est bon.

Le I7 Février I955, à l'âge de 4 mois et I0 jours, l'enfant pèse 6Kg400. Les I7 cétostéroïdes sont à 0,I2 mg/24h.

Le I2 Février I955, on a remplacé les piqûres I.M. de D.O.C.A. [illegible] de 100 mg de D.O.C.A. [illegible] une légère [illegible] plasmatique. [illegible] le K s'élève à 6,5.

Le I0 Mars, l'enfant pèse 7Kg000, mesure 64 cm. Il possède des points d'ossification normaux pour 7 mois.

Le I8 Mars I955, on dose les I7 cétostéroïdes par une autre méthode à l'hôpital Tenon. On trouve

6 mg/l de déhydroépiandrostérone = I,3 mg/24h.
normalement inférieur à 3 mg chez l'enfant.

Le 2 Mars I955, I7 cétostéroïdes 0,36 mg/24h.

Durant les mois d'Avril et Mai I955, le développement est normal, [illegible] à la normale. L'équilibre ionique est réalisé avec le traitement suivant :

D.O.C.A. : 3 implants
sel : 3,50 gr
Cortisone : 75 mg par semaine en 3 fois.

Le II Mai, le dosage des I7 cétostéroïdes par une autre méthode à l'hôpital Tenon, donne les résultats suivants :

Déhydroépiandrostérone : 2,5 mg/24h.

les corticoïdes réducteurs, dosés en
désoxycorticostérone sont à 0,9 mg/24h.
le taux normal chez l'enfant est inférieur à 3mg
Les corticoïdes 20 cétostéroïdes, dosés par la
réaction de Cornall et Mac Donald, s'élèvent à
2 mg/24h. (taux normal : inférieur à 2 mg)

Le I Mai 1955, on constate que l'enfant âgé de 7 mois pèse 8Kg300, mesure 68 cm, son psychisme est vif, il dit quelques mots.
Une radio du squelette, confirme l'avance de l'ossification (âge osseux de 10 mois). La T.A. est normale 0,5 - 9. Le potassium sérique se maintient autour de 5 mg.

Le 16 Mai 1955, les 17 cétostéroïdes dosés par une autre méthode sans modification du traitement, s'élèvent à 0,12 mg/24h.. Ce qui prouve que les résultats ne sont pas comparables.

Le 28 Juin 1955, on remplace les 3 injections de Cortisone par une seule injection d'acétate d'hydro-cortisone de 75 mg/semaine.
L'enfant fait alors une diarrhée à colibacilles pathogènes, traitée par tofomycine, puis néomycine, gonidan.
Ceci ne retentit,ni sur la courbe pondérale qui est bonne, ni sur l'ionogramme plasmatique.

Le II Juillet, 17 cétostéroïdes : 0,1 mg /24h.

Le 18 Juillet, l'enfant est rendu à sa famille. Son état général est parfait. Il pèse 9Kg100, mesure 69 cm, l'examen somatique montre une avance staturo-pondérale modérée.
L'ionogramme est tout à fait équilibré avec le traitement suivant :

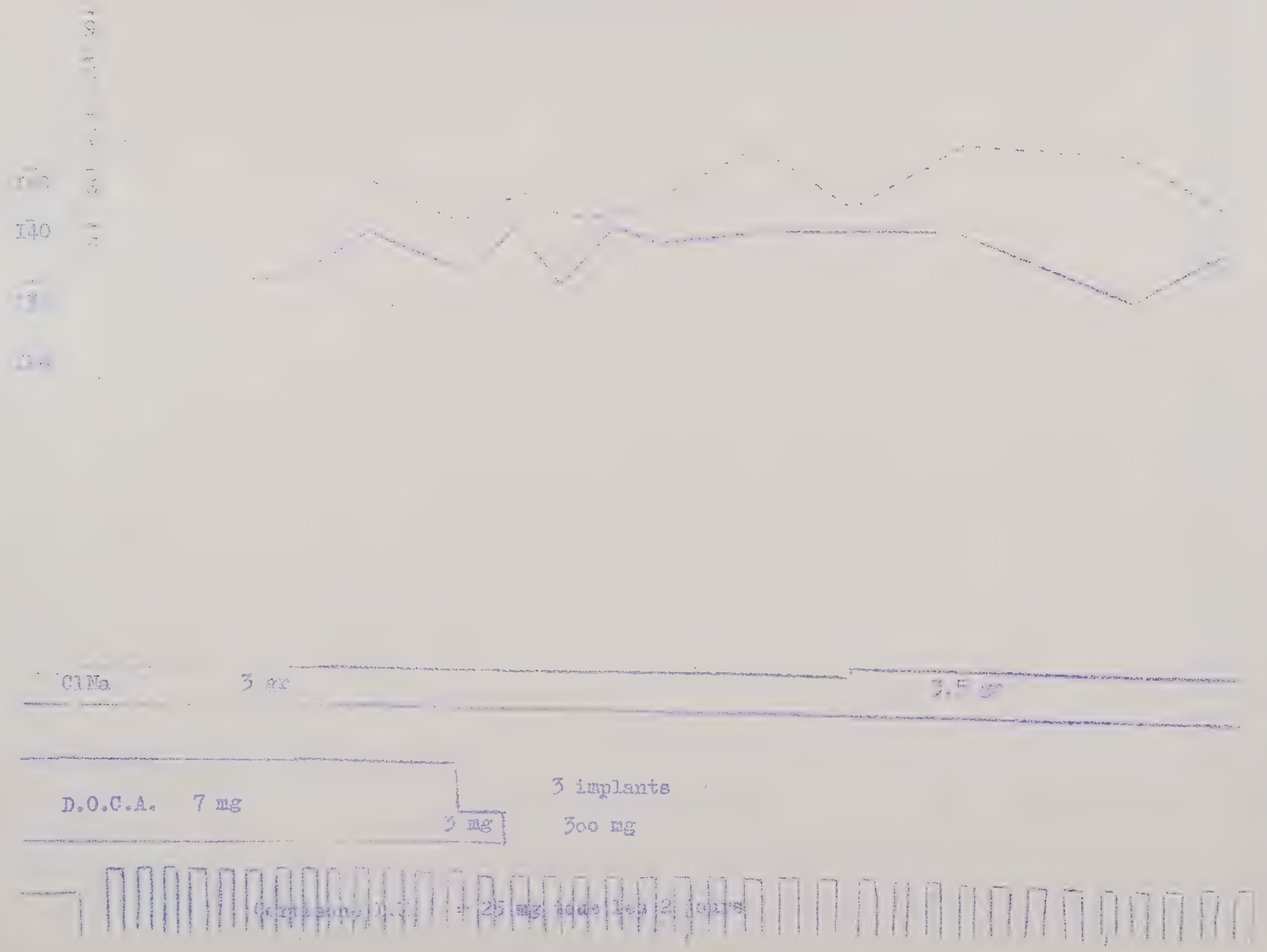
sel 4 gr par jour
acétate d'hydrocortisone 75 mg /semaine.

On compte sur l'efficacité des implants et l'action de la cortisone sur le métabolisme hydro-minéral pour maintenir l'équilibre électrolytique.

L'enfant revient en Octobre 1955 pour un nouveau bilan biologique qui est satisfaisant ainsi que l'ionogramme.
Les dosages sont faits à l'hôpital Tenon, les 17 cétostéroïdes dosés par une méthode différente donnent les chiffres suivants :
déhydroépiandrostérone : 1,2 mg/l = 0,3 mg/24h.
désoxycorticostérone : 5,4 mg/l = 1,3 mg/24h.
corticoïdes 20 cétostéroïdes : 3,4mg/l=0,85mg/24h.
La maturation osseuse est nettement en avance sur l'âge, elle est de 3 ans chez cet enfant de 15 mois. C'est pourquoi on propose d'augmenter la dose de cortisone à 40 mg injectable, 3 fois par semaine.
Les implants étant toujours actifs, on ne donne pas de D.O.C.A.
L'enfant prend 3 à 4 gr de sel en plus d'une alimentation normalement salée.

Le 3 Février 1956, on sait que l'enfant est encore en vie,

L..... Daniel


140
ClNa
3 gr
3.5 gr
D.O.C.A. 7 mg
3 mg
3 implants
300 mg

qu'il a pris IcmI/2 de taille, que la maturation osseuse ne s'est pas accélérée. On pense donner de Cortancyl 3 fois 5 mg en comprimés plus 5 gr de sel.

Commentaire :

L'intérêt de cette observation, réside dans le fait que l'hyperplasie des surrénales apparaît chez un garçon. Le diagnostic est extrêmement difficile à faire. En effet, l'enfant se présente comme un toxique ou un vomisseur, et rien n'oriente le diagnostic, la macrogénitosomie n'est pas encore visible.

Si l'enfant n'avait pas eu des frères morts en bas âge de façon de peu [illegible], et si le médecin de famille n'avait pas eu l'idée assez géniale, de faire ce diagnostic, l'enfant mourrait en bas âge comme ses frères et soeurs.

Le caractère héréditaire, récessif de la maladie est mis en évidence, puisqu'il y a des cas dans la fraterie et non dans les ascendants directs.

Quelles sont les répercussions du traitement sur le métabolisme hydrominéral ?

On remarque dans une première période l'instabilité du K, test le plus sensible paraît-il, malgré une dose importante de Cortisone : 25mg par 24h. en I.M.. Elle disparaît lorsqu'on augmente le sel de 2 à 4 gr, en se basant sur le sel urinaire excrété, et la D.O.C.A. de 2 à 6 mg.

La cortisone semble avoir un effet sur le métabolisme hydrominéral puisque :

son arrêt entraine une diminution du Na à I30 mEq/l
sa reprise, une augmentation du Na à I40 mEq/l
la diminution de la dose à I2,5 mg/24h. produit :
une élévation du K à 7,5 mEq/l
une diminution du Na à I25 mEq/l

L'efficacité des implants de D.O.C.A. sur le métabolisme hydrominéral est très importante. Ils ont été mis en Février, en Octobre leur action se fait encore sentir.

On remarque la sensibilité de ces malades aux agressions : la moindre infection perturbe l'équilibre électrolytique.

Etudions les effets de la cortisone sur le taux des I7 cétostéroïdes. Une dose faible de cortisone : 5 mg pendant 4 jours et 25 mg pendant 3 jours a un effet immédiat sur le taux des I7 cétostéroïdes, qui tombent de 7,28 mg à I,56 mg au début du traitement.

Des doses de Cortisone de 25 mg en 2 jours ou 3 jours, puis l'acétate d'hydrocortisone, 75 mg par semaine suffisent à maintenir les I7 cétostéroïdes à un taux normal.

Cependant, elles ne suffisent pas à freiner l'accélération de la croissance, et la maturation osseuse, qui est de 3 ans lorsque l'enfant a I5 mois. On donne alors 40 mg de cortisone 3 fois par semaine.

Observation N°4 Michel C.....

Cet enfant est actuellement hospitalisé dans le service du Professeur Mozziconacci, à l'hôpital des Enfants Malades.

Nous présentons cette observation parce qu'elle permet des discussions étiologiques intéressantes.

Le début des troubles remonte au I2 Mars.

L'enfant est anorexique, il présente des alternatives de somnolence et d'agitation.

Le I3 Mars, le matin il refuse son biberon. A IOh. on note, l'apparition d'une [illegible] et de régurgitations alimentaires, puis vomissements. La mère [illegible] de une hypotonie, jamais remarquée auparavant. Un état grave s'installe, l'hospitalisation est alors décidée.

Antécédents :

Il s'agit d'un premier enfant, la grossesse est normale, l'accouchement est en retard de I5 jours, les forceps sont nécessaires; il y a un [illegible] du cordon. Cependant l'enfant crie immédiatement, le poids de naissance est de 3Kg570. L'enfant se présente comme un garçon, sans qu'on puisse noter aucune anomalie de l'appareil génital. Il est au sein jusqu'au 29 Février, pendant cette période il ne prend pas de poids de façon satisfaisante, le I5 Mars il ne pèse que 3Kg650. Malgré de nombreux changements de lait, la chute de poids continue.

Les antécédents familiaux sont normaux.

Examen :

L'enfant est dans un état très grave de déshydratation et de collapsus, qui évoque une toxicose.

Les bruits du coeur sont à peine perceptibles, la T.A. est impossible, la scopie montre un petit coeur qui bat très faiblement. L'examen pulmonaire et l'examen neurologique sont normaux. On ne trouve toujours aucune anomalie des organes génitaux. Les téguments ne sont pas pigmentés.

Donc hypotonie et collapsus cardio-vasculaire dominent le tableau clinique.

A la contre-visite, l'enfant présente un état alarmant : il s'agit, les bruits du coeur ne sont pas perçus, les extrémités sont refroidies, il est déshydraté, la fontanelle est déprimée, le pli cutané persistant.

La P.L. montre :

une albumine à [illegible]

leucocytes I

[illegible]

le tracé est très perturbé, il y a une bradycardie ventriculaire à 25, avec dissociation auriculo-ventriculaire complète. Ce tracé est d'un pronostic très grave, il précède généralement la mort.

Une paracentèse est faite, qui ne ramène aucun pus.

Le traitement institué, est le suivant :

serum physiologique : 300 cc en perfusion I.V.
serum glucosé : 200 cc
pénicilline : I.000.000
cortisone I.M. : I0 mg.

A I0h. les résultats sont remarquables, la transformation spectaculaire. Les bruits du coeur sont perceptibles, le rythme cardiaque normal, la déshydratation a diminué, le teint est rosé. Ces résultats sont étonnants étant donné la gravité de pronostic de l'E.C.G..

Le I5 Mars, l'état général est amélioré, le rythme cardiaque variable, la T.A. est à 6-3.

L'E.C.G. est normal, on ne note que quelques modifications de l'onde P.

On est frappé par l'amélioration rapide provoquée par le sel et la cortisone. On évoque le diagnostic de Debré-Fibiger. On décide de faire un dosage des I7 cétostéroïdes urinaires et une épreuve d'arrêt du traitement.

Les examens bactériologiques du prélèvement de gorge et des selles sont normaux. Le F.O. et les radiographies pulmonaires et du crâne également.

L'ionogramme sanguin donne les résultats suivants :

Cl : I00 mEq/l
Na : I38 mEq/l
K : 6 mEq/l

Dans l'ionogramme urinaire, on trouve :

Cl : 70 mEq/l = 28 mEq/24h.
Na : 80 mEq/l = 32 mEq/24h.
K : 38 mEq/l = I5 mEq/24h.

Le I9 Mars , le poids est à 3Kg600. L'état général est bon, la T.A. est à 8-5.

Des dosages hormonaux urinaires sont faits par le Professeur Jayle.

créatinine : 0,07 gr/24h.
3 OH (G.B.S. I3) : 5,6 mg/24h.
prégnandiol : 2,7 mg/24h.
folliculine : 0
I7 cétostéroïdes : 2,5 mg/24h.
I7 hydroxycorticoïdes : I,3 mg/24h.
corticoïdes totaux : 6,I mg/24h.

En conclusion, on est surpris du volume urinaire et de la créatinine, qui sont supérieurs à la normale pour un enfant d'I mois. Le taux des 3 alfa stéroïdes et des I7 cétostéroïdes est très supérieur à la normale. Il y a une quantité non négligeable de prégnandiol, mais il ne semble pas que ce soit du prégnanétriol.

On donne I0 Mg d'hydrocortisone.

Le 2I Mars, voici les résultats de l'ionogramme urinaire :

Cl : 25 mEq/l
Na : I05 mEq/l
K : 82 mEq/l

On donne 7,5 mg dehydrocortisone.

Le 22 Mars, l'enfant vomit, présente une dyspnée importante. Les [illegible] bactériologiques sont toujours négatifs.

Le K sanguin reste élevé : I0 mEq/l. Mais il est dosé sur sang hémolysé.

Devant ces troubles électrolytiques persistants, on décide de donner 2 mg de D.O.C.A.

L'E.E.G. montre un tracé un peu ample avec un rythme un peu rapide non concluant.

Le 28 Mars, on supprime hydrocortisone et syncortyl, on donne de la cortisone en deux fois.

L'ionogramme sanguin :

Cl : II8 mEq/l
Na : I50 mEq/l
K : 7 mEq/l

Glycémie : 0,56 gr.

Le 3I Mars, il y a une chute de poids de 200 gr, une légère diarrhée. On donne :

[illegible] mg de cortisone.

L'uréthrographie [illegible] met en évidence un uréthre mâle indiscutablement.

Le 3 Avril, l'état est satisfaisant, on continue la cortisone à la même dose.

Le 5 Avril, on donne 2 mg de D.O.C.A.

Le 8 Avril, des vomissements surviennent. On donne 30mg de cortisone.

Un ionogramme sanguin est fait :

Na : [illegible] mEq/l
K : I0,6 mEq/l (dosé sur sang hémolysé)

Le I2 Avril, devant la prise de poids excessive, l'enfant ayant pris I75 gr en deux jours, on diminue la dose de D.O.C.A. à I mg.

Le I5 Avril, on présente l'enfant à Monsieur Debré. Il pense que le diagnostic de syndrôme de [illegible] que l'épreuve de l'[illegible] En effet les vomissements [illegible] ts, les organes génitaux semblent normaux, les [illegible] augmentés. Mais le diagnostic exact est [illegible] ne donne pas ce tableau clinique, [illegible] à ceux-ci n'ont pas d'étiologie [illegible]

Le I[illegible] Avril [illegible], on arrête le traitement [illegible]

est bon, l'ionogramme urinaire donne les résultats suivants :

Na : 18 mEq/l
K : 38 mEq/l

Le 23 Avril, l'ionogramme sanguin est fait :

Cl : II2 mEq/l
Na : I38 mEq/l
K : 5 mEq/l

Du I9 au 28 Avril, l'état général est bon.

Le 25 Avril, après 4 jours d'arrêt du traitement, on trouve :

I7 cétostéroïdes : 0,47 mg
G.B.S. : 3,4 mg
corticoïdes : 0,6 mg

Le 29 Avril, on note une petite régurgitation, une légère hypotonie, le poids est stationnaire, l'E.C.G. est normal.

Le 29 Avril, des vomissements surviennent brusquement, accompagnés d'anorexie. Une hypotonie importante est retrouvée à l'examen.

Le 30 Avril, le teint est gris, l'anorexie importante, la T.A. a 6,5- 5.

Le 1er Mai, l'état est identique, les bruits du coeur sont faibles, on donne 50 mg de cortisone.

Le 2 Mai, l'enfant est fatigué, l'hypotonie est nette. L'E.C.G. est normal en dehors d'une légère sous dénivellation de S.T. en D.2.

L'ionogramme sanguin montre :

Cl : 93 mEq/l
Na : I40 mEq/l
K : I0,8 mEq/l (serum non hémolysé)

Glycémie : 0,72 gr.

Le 3 Mai, l'enfant va bien, mais son poids n'augmente pas.

Du 5 Mai au 8 Mai, le poids augmente de 150 gr. On baisse la cortisone à 25 mg.

Du 8 Mai au II Mai, l'enfant prend I00 gr par jour.

Le 31 Mai, après arrêt du traitement, on trouve :

I7 cétostéroïdes : I,7 mg (Aussi à l'hôpital des Enfants Malades).

Commentaire :

L'enfant se présente comme un toxique grave. Le diagnostic chez ce garçon est bien difficile. Il n'existe aucune malformation génitale, aucun cas identique dans la fratrie. Seule, un tracé d'hyperkaliémie, et une résurrection spectaculaire sous l'effet du traitement, néhydrocortisone et cortisone a tentent le diagnostic.

L'ionogramme sanguin met en évidence des troubles électrolytiques d'insuffisance surrénale avec hyponatrémie modérée et surtout hyperkaliémie.

La cortisone ne corrige pas définitivement les troubles et l'équilibre humoral est instable. On doit donner de la D.O.C.A..

La D.O.C.A. corrige les troubles incomplètement : en effet le Na s'abaisse au lieu de s'élever, mais le K qui est le test le plus sensible s'abaisse de 10 à 5 mEq/l.

Que penser de l'épreuve de l'arrêt du traitement, il semble que son action soit un peu longue à se faire sentir sur l'équilibre hydro-minéral. Il faut cependant noter un fléchissement de l'état général et une aggravation de l'ionogramme.

On reprend la cortisone le 1er Mai sans D.O.C.A.. L'hyperkaliémie est toujours considérable, mais l'état général de l'enfant s'améliore, son poids augmente. La cortisone semble d'un agir efficacement.

Le taux des 17 cétostéroïdes n'est pas très élevé, il est généralement à 5 ou 10 mg quoique Kimball dise qu'un taux de 17 cétostéroïdes supérieur à 2 mg soit suffisant pour faire le diagnostic d'hyperplasie congénitale des surrénales.

Le dosage a été fait 15 jours après l'admission de l'enfant, il avait à ce moment-là reçu de la cortisone tous les jours à raison de 10 à 20 mg par jour. Le taux des 17 cétostéroïdes pouvait très bien être trouvé.

L'autre part pendant l'arrêt du traitement on n'a pas refait du dosage de 17 cétostéroïdes.

Le taux de 17 cétostéroïdes élevé est peut-être un résultat du métabolisme cortisonique, la cortisone n'ayant pas été arrêtée avant le dosage. C'est pourquoi il est difficile de conclure sur cette seule analyse. En effet, la cortisone est métabolisée par le foie et transformée en dérivés qui s'éliminent par les urines et sont dosés avec les 17 cétostéroïdes.

L'élévation des 3 alpha stéroïdes est en faveur de l'hyperplasie congénitale des surrénales, ainsi que celle du prégnanediol bien qu'il n'y ait pas de prégnanétriol.

En conclusion, il y a une insuffisance surrénale modérée avec une hyperkaliémie considérable. Mais est-elle due à une hyperplasie congénitale des surrénales ou s'agit-il d'une insuffisance surrénale fonctionnelle transitoire type Jaudon, ou d'une forme dissociée avec insuffisance surrénale seule, ou d'un autre trouble métabolique ?

Étant donné que l'hyperkaliémie l'emporte sur l'hyponatrémie et l'hypochloremie, on se demande s'il ne s'agit pas d'un trouble métabolique lié à une insuffisance rénale. Des explorations seront faites en ce sens : urée, clearance du Cl, du Na et de la créatinine après arrêt du traitement.

[illegible]

[illegible] ionnel, et depuis qu'on sait le [illegible]

[illegible] 19[illegible], Apert en trouvait dix cas chez des adultes; à [illegible], les observations se multiplient; en 1953, Jeune et [illegible] mortent 113 cas.

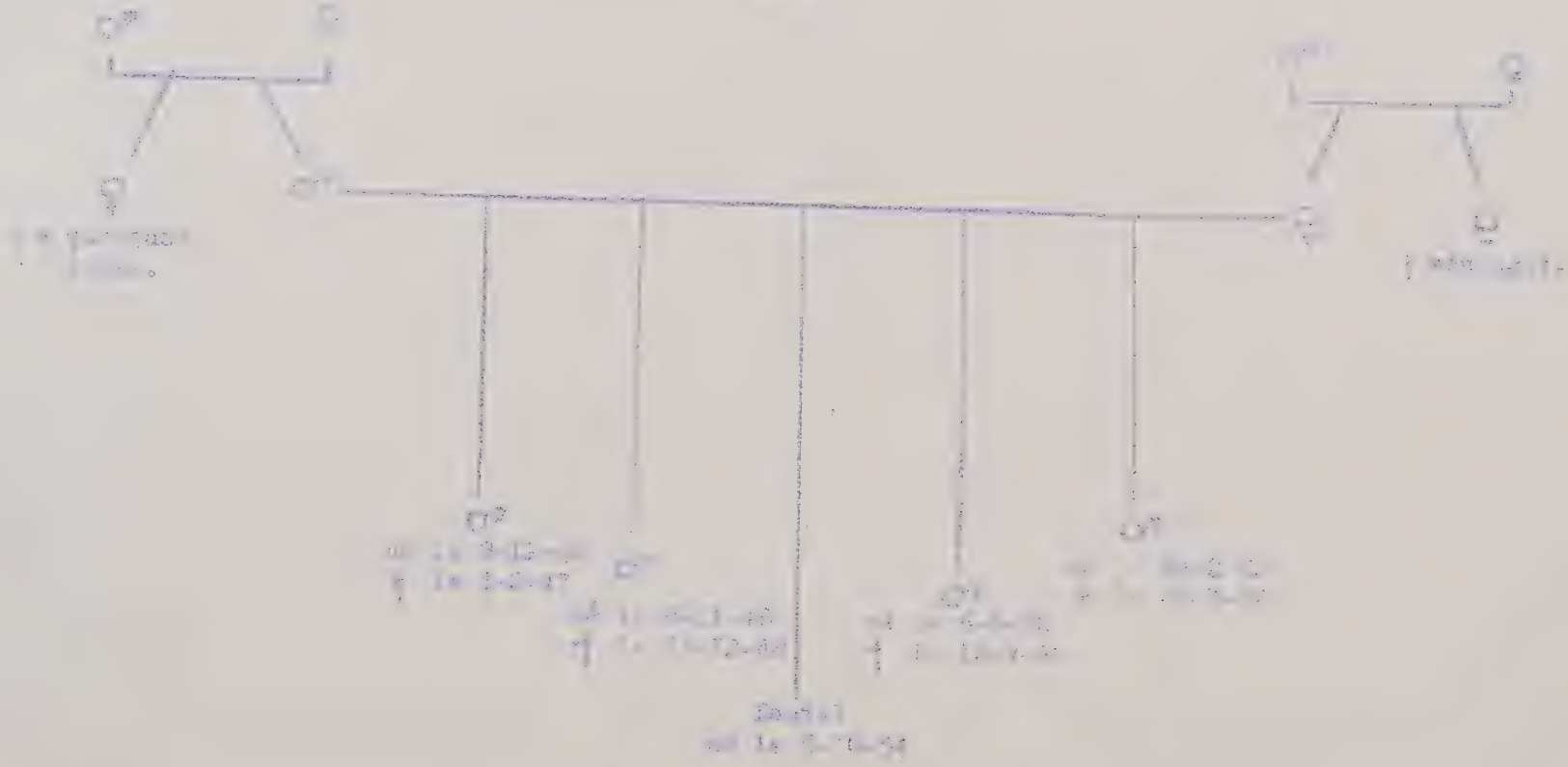
Les symptômes sont plus facilement détectés dans le sexe [illegible] les 2/3 des cas se retrouvent dans ce sexe.

[illegible] 3/4 des cas se voient à la naissance, ou dans la première [illegible] plus tard. Il est aisé de constater, d'après les [illegible] rapportons, que les cas familiaux sont fréquents. [illegible] le sont jamais. D'autre part, dans une même fraterie, [illegible] les garçons sont touchés indifféremment. On peut donc [illegible]mer qu'il s'agit d'un caractère géno-typique, non lié au sexe, [illegible]mis selon le mode récessif

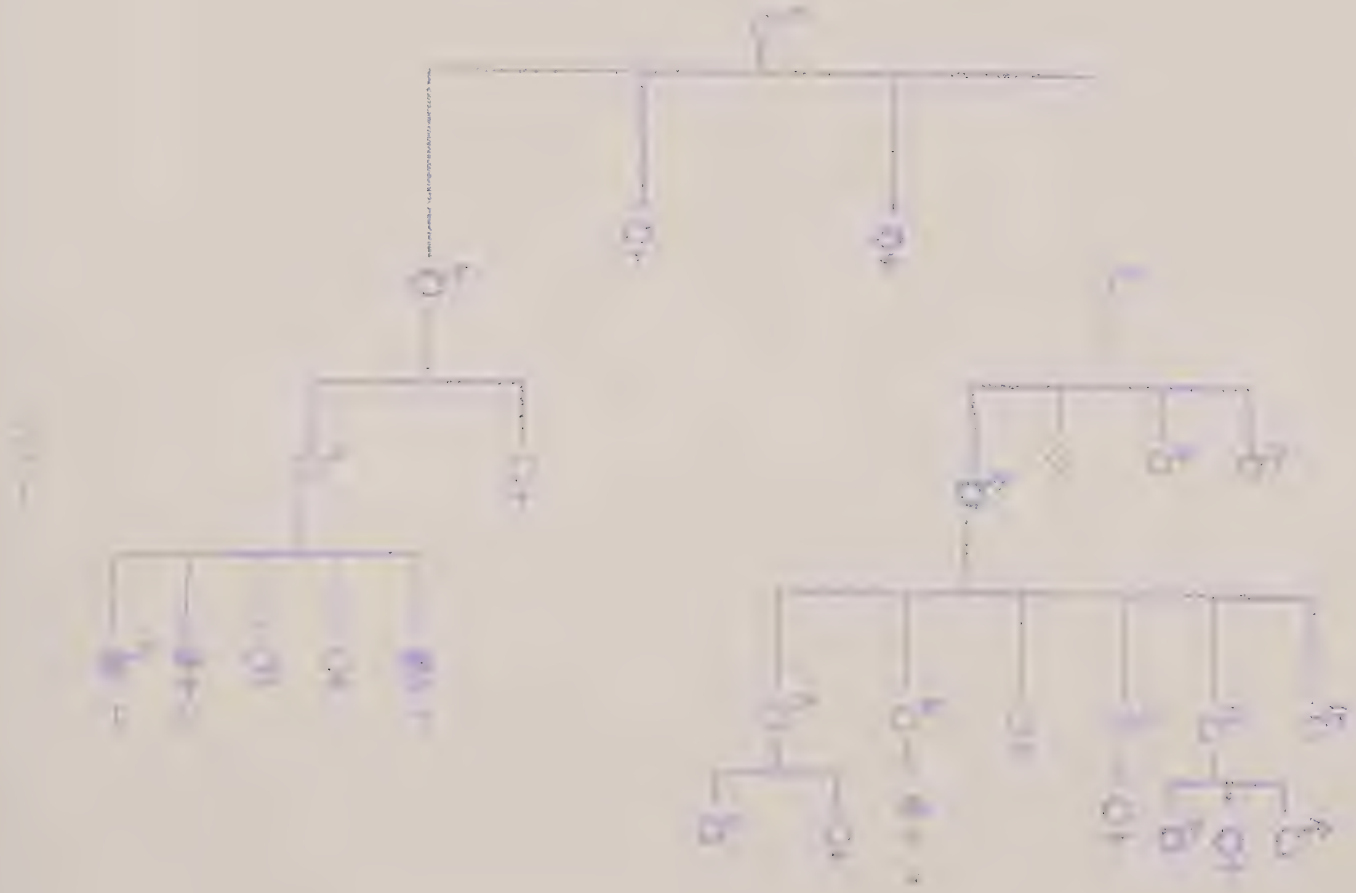
[illegible]

E T U D E [illegible]

Arbre généalogique de L..... [illegible]

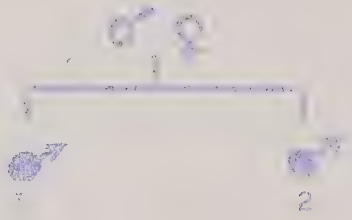


Observation de Verthamon

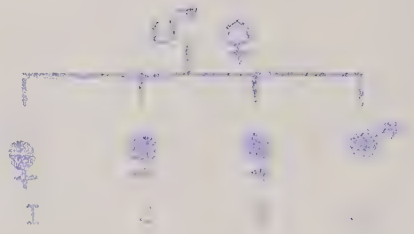


[illegible]tion de Dijkhuisen

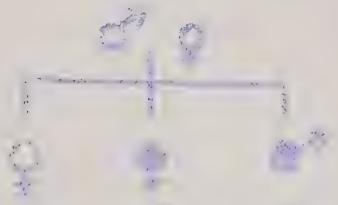
sexe non vérifié



Observation [illegible]



Observation de Thelander



Observation de [illegible]

[illegible] DE L'HYPERPLASIE CONGENITALE DES [illegible]

Diagnostic clinique

1. Les [illegible] d'hypercorticosurrénalisme :

La sécrétion des 17 [illegible] ordinaires est [illegible]. Ils sont biologiquement actifs. Ils déterminent des malformations génitales différentes chez la fille et chez le garçon.

Chez la fille :

Une masculinisation [illegible] de l'appareil génital se produit. Elle réalise le pseudo-hermaphrodisme féminin.

Une étude du développement embryologique de l'appareil génital [illegible] comprendre ces malformations.

Le sexe est déterminé par un facteur génétique. Mais, [illegible] les trois premiers mois de la grossesse, l'appareil génital est mixte, puis il s'oriente sous le sexe génétique grâce à des substances hormonales [illegible] par l'épithélium germinatif, et dont la nature est déterminée [illegible] paléocéiaux.

Des hormones [illegible], progestérones, [illegible] tissu génital et déterminer des modifications pathologiques.

Dans l'hyperplasie [illegible] des surrénales, la masculinisation de l'appareil génital est [illegible] la sécrétion [illegible] des 17 [illegible] foetale. Ils agissent entre le troisième et le [illegible] de la grossesse.

[illegible] sécrétés, les malformations sont différentes.

[illegible] l'embryogénèse du système génital d'[illegible] de Douglas-Gardner : Recent advances in Paediatrics.

Il [illegible] cule génital [illegible] à donner un clitoris ou [illegible] nin, tandis que dégénère le système wolfien.

les canaux de Müller se fusionnent pour donner, utérus, vagin et trompes. Un bulbe vaginal se forme avec un orifice qui s'ouvre dans l'urèthre. Puis ce bulbe se développe, descend, constitue progressivement le vagin dont l'orifice est différent de celui de l'urèthre.

Dans le pseudo-hermaphrodisme surrénalien, il y a masculinisation du tubercule génital.

Le développement du bulbe sino-vaginal est inhibé. Le sinus persiste comme un tube étroit. La descente du vagin est entravée. L'urèthre et le vagin partagent le seul orifice externe du sinus qui se présente comme un orifice hypospade formé par la réunion des replis uréthraux bordant le segment phallique. Les petites lèvres qui proviennent de ces replis restent mal développées.

Les impressions cliniques varient entre un clitoris hypertrophié portant de grandes lèvres rugueuses et un pénis hypospade surmontant un scrotum bifide.

Les glandes para-urèthrales se différencient en lobes latéraux de prostate, mais le lobe ventral n'apparait pas.

Le vagin et l'utérus peuvent se développer normalement. Donc le degré de la descente vaginale peut refléter l'intensité et la durée de l'androgénisation, de même le degré de la fusion uréthrale et des plis labiaux-scrotaux.

A la naissance, on retrouvera donc différents types cliniques plus ou moins masculins. L'exploration prudente des cavités génitales avec du lipiodol montre différents aspects du sinus uro-génital.

- sinus de petite taille, aspect le plus fréquent.
- sinus large donnant l'aspect d'un vagin de petite taille, aspect le plus rare.
- absence de communication entre le vagin et l'urèthre, si l'hyperandrogénisme survient après le 5è mois, cas rare.
- urèthre pénien avec communication vaginale, cas exceptionnel.

Si l'enfant n'est pas traité, un virilisme se constitue. L'hyperandrogénie continuant à exercer ses effets au-delà de la vie embryonnaire.

L'hypertrophie clitoridienne s'accentue progressivement et devient le siège d'érections. Les grandes lèvres s'hypertrophient, et s'il existe, à la naissance, une fente ayant l'aspect d'un petit vagin, elle ne s'allonge pas. Les organes génitaux se pigmentent, une pilosité pubienne et axillaire apparait vers la deuxième ou troisième année. L'attention des parents est donc attirée par ces symptômes entre 18 mois et 3 ans.

Plus tard, ils s'exagèrent, dans la période prépubérale, témoignant du virilisme croissant.

L'aspect morphologique sera plus masculin que féminin avec des muscles très développés, des hanches étroites, des épaules larges, une hypertrichose de la face, du menton, des membres inférieurs. Les seins ne se développent pas. Les règles n'apparaissent pas.

L'hyperandrogénie entraîne une croissance excessive; la maturation et l'ossification sont en avance de plusieurs années; mais, à la puberté, la soudure prématurée des cartilages de conjugaison entraîne un arrêt prématuré de croissance, si bien que l'individu sera définitivement petit. L'adolescence est donc tardive, morbide, d'un caractère irritable ou très indépendant. On voit l'utilité du traitement chez ces sujets lorsqu'ils de mener une vie sociale normale.

Chez le garçon :

l'hyperandrogénisme est plus difficile à diagnostiquer. Seuls les dosages biologiques le révèlent.

A la naissance, l'enfant est normal. Puis, dès l'âge de 18 mois, le scrotum, le pénis s'hypertrophient; les testicules restent cependant relativement petits. Des érections, éjaculations se produisent, mais sans spermatozoïdes. On voit paraître des pilosités pubiennes et axillaires. La voix se modifie, précoïdement.

Ce tableau réalise donc une fausse puberté précoce.

Wilkins signale un cas de pseudo-puberté précoce chez un enfant de 3 ans 1/2, où, à l'autopsie des testicules, on a trouvé du tissu surrénal aberrant avec quelques tubes séminifères atrophiés.

Iversen signale trois cas de testicules ectopiques sur 57 garçons et six cas d'hypospadias.

D'abord grands, les sujets se développent ensuite mal, par suite de l'action des androgènes sur la soudure des cartilages de conjugaison.

Wilkins, dans "Pediatrics" de 1956, insiste sur le fait que l'étude de la maturation osseuse est très importante et permet un diagnostic précoce, même lorsque le taux des 17 cétostéroïdes est douteux. L'avance assez considérable de l'âge osseux serait une preuve de l'hyperandrogénisme.

2. Les signes cliniques d'insuffisance surréno-corticoïde :

Dans ce cas, la vie, tout tout entière, au syndrome d'hypercorticoïdisme, s'ajoute un syndrome d'insuffisance surréno-corticoïde. Ces associations sont que le syndrome de Bauré-Biemer.

Il survient assez précocément après la naissance. Il est caractérisé soit par un accident progressif, soit par des accidents bruyants de choc, collapsus, déshydratation qui représentent la crise aiguë d'insuffisance surrénale. Si la maladie diffère et évolue, la mort peut survenir d'un traitement immédiat.

Analysons les différents signes cliniques qui inquiètent l'entourage, et amènent à faire le diagnostic de syndrôme de Debré-Fibiger. Jeune et Charrat les analysent dans un article de "Pédiatrie de Lyon" de 1953.

Ce sont : les vomissements plus ou moins abondants, de la simple régurgitation aux vomissements en jet, alimentaires ou bilieux, rebelles aux antispasmodiques. Ils surviennent souvent après intervalle libre de deux à trois semaines, entraînent un amaigrissement, une importante déshydratation et font penser à une sténose du pylore. On ne sent pas l'olive pylorique, mais les ondulations péristaltiques existent parfois comme dans un cas signalé par Verthemans. Ce diagnostic porté à tort, les enfants meurent faute de thérapeutique adéquate. Seul, un examen radiologique prouverait que la sténose du pylore n'existe pas.

La constipation qui accompagne souvent ce tableau, renforce le diagnostic de sténose du pylore, mais la diarrhée est également fréquente.

L'anorexie contrastant avec une faim de sel anormale et une aversion pour les mets sucrés, comme le signalent Thélander et Chalffin, peut être aussi un signe d'alarme. On parle d'un enfant qui naturellement friand de sel, mourut lorsqu'on réduisit sa ration à son entrée à l'hôpital.

La pigmentation de la peau, des organes génitaux, des mamelons, signalée par Butler, Ross et Talbot, est exceptionnelle.

Dans un article récent, Iversen, fait la statistique suivante : sur 135 cas on trouve :

- des vomissements : 93% des cas
- diarrhée : 33%
- perte de poids : [illegible]
- déshydratation : 91
- pigmentation : 13%
- crises (collapsus, cyanose, durant de 1/2h. à 1h.) : 65%

Diagnostic biologique

Il est très important d'établir dès le diagnostic différentiel entre l'hyperplasie congénitale des surrénales d'une part, et les autres hyperplasies et [illegible] d'autre part. [illegible] ne peut être basé sur le seul examen des organes génitaux qui peuvent être identiques à ceux trouvés dans l'hyperplasie congénitale des surrénales. Le diagnostic repose donc principalement sur les examens biologiques :

- le dosage des 17 cétostéroïdes urinaires et leur analyse.
- la recherche du prégnandiol urinaire
- le dosage des [illegible], 11 oxystéroïdes
- l'ionogramme plasmatique et urinaire.

Etude des I7 Cétostéroïdes urinaires :

Bien avant l'apparence de virilisation, le diagnostic peut être fait par l'augmentation des I7 cétostéroïdes urinaires.

Dès les premiers jours de la vie, le taux est augmenté à 2 et 5mg, au lieu de 0,5mg, qui est le taux normal.

A l'âge de I an et 2 ans, le taux est entre 6 et I5 mg.
A la puberté, le taux est de 25 à 50 mg.

D'après Wilkins, un taux de I7 cétostéroïdes supérieur à 2 mg, est un signe d'hyperplasie congénitale des surrénales. A la naissance, l'augmentation des I7 cétostéroïdes urinaires permet de différencier le pseudo-hermaphrodisme par hyperplasie congénitale des surrénales, des autres hermaphrodismes

A l'âge de I an et 2 ans, le taux modérément élevé des I7 cétostéroïdes, permet d'éliminer un virilisme par néoplasie.

Les I7 cétostéroïdes peuvent être dosés par plusieurs méthodes :

- par le réactif de Zimmermann, dont voici les taux normaux
  - au-dessous de 8 ans : I mg
  - au-dessous de I0 ans : 2 mg
  - au-dessous de I2 ans : 3 à 4 mg
  - au-dessous de I4 ans : 5 à 6 mg
  - au-dessous de I6 ans : 7 à 8 mg

  Par cette méthode, un taux de I mg chez un nourrisson est considéré comme normal.

- par la technique de Birket et Smith, utilisée aux Enfants Malades et qui donne les taux suivants :

nourrisson	: traces
3 ans	: 0,15
4 ans	: 0,3
5 ans	: 0,4
6 ans	: 0,5
7 ans	: 0,65
8 ans	: 0,95
9 ans	: I,4
I0 ans	: I,9
II ans	: 2,6

L'étude qualitative des I7 cétostéroïdes est un argument diagnostique essentiel. Deux méthodes sont utilisées.

- la méthode chromatographique associée à la spectrographie infra-rouge.
- les méthodes de fractionnement chimique.

Les méthodes chromatographiques [illegible] en différentes parties. Elles ont permis de prouver que dans l'hyperplasie congénitale des surrénales étaient augmentés :

- l'androstérone
- l'étiocholanone
- les II oxycétostéroïdes

Elles permettent de faire un diagnostic différentiel avec les tumeurs

cortico-surrénales où la déhydroépiandrostérone est [illegible] plus augmentée que l'androstérone et l'étiocholanone.

D'autre part, l'étude faite par les infra-rouges montre qu'il existe chez ces malades, des stéroïdes pathologiques de valeur diagnostique considérable, le prégnane-3-ol-20-one, ou prégnane-3-ol-II-20-dione et prégnane-3-I7-diol-20-one, d'après un article de " the journal of clinical investigation" [illegible] I955, [illegible] d'après l'article de Lalong, Jayle et Joseph dans la semaine des Hôpitaux de Mars I955.

Si le dosage des I7 cétostéroïdes don[illegible] la présence dans les urines de ce[illegible] la diagnostic.

Les méthodes chimiques permettent un fractionnement rapide des urinaires.

Nous étudierons ici l'une d' elle rapportée par Jayle et Beaulieu [illegible] trouve par de I7 cétostéroïdes libres extractibles par les solvants [illegible] forme de dérivés :

sulfoconjugues

glycuroconjugues

La nature de la conjugaison dépend de l'orientation du [illegible] OH fixé sur C3. Selon sa position, on distingue donc :

les 3 alfa stéroïdes qui sont glycuroconjugués G.B.S.

les 3 beta stéroïdes qui sont sulfoconjugués S.B.S

[illegible] fractionnement des I7 cétostéroïdes conjugués par le normal [illegible] l'hydrolyse ménagée de Talbot permet de les séparer en 4 portions ;

- la fraction A contient la totalité de l'androstérone de l'étiocholanone et [illegible] petites quantités de I7 cétostéroïdes oxygénés en II.
- la fraction [illegible] est la déhydroépiandrostérone
- la fraction [illegible] l'épiandrostérone
- la fraction [illegible] I7 cétostéroïdes oxygénés [illegible]

Les [illegible] rapportées par Jayle, Joseph et Lalong [illegible] Mars I955, montrent l'intérêt de l'exploration [illegible].

[illegible] est celle d'un garçon de 4 ans I/2, normal à la naissance. A 8 mois on note une petite augmentation de la verge. A I8 mois, elle est évidente. A 3 ans, l'apparition de pilosité pubienne, la maturation testiculaire et l'évolution de la [illegible] des I7 cétostéroïdes : la fraction B qui correspond aux 3 beta stéroïdes est très augmentée : 2600 mg ‰, alors que la fraction A qui correspond aux 3 alfa stéroïdes glycuroconjugués est [illegible] qu'aucune tumeur n'est palpable.

[illegible] apparaît une tumeur avec

calcifications visibles à la radio, inopérable, radio-résistante, qui entraine la mort. L'étude biopsique montre qu'il s'agit d'un épithélioma de la cortico-surrénale. L'augmentation de la fraction B des I7 cétostéroïdes urinaires est caractéristique de la néoplasie surrénalienne.

Le deuxième cas est celui d'une fillette de 11 mois 1/2, qui a présenté à 7 mois une pilosité périvulvaire, à 11 mois une hypertrophie du clitoris et des grandes lèvres, une [illegible] dilatation.

Le diagnostic de tumeur cortico-surrénale fut fait lors de l'apparition d'une tumeur de l'hypochondre droit et confirmé par l'exploration polystéroïdes des urines, qui montrait une augmentation importante de la fraction B des stéroïdes, une augmentation modérée de la fraction A.

Dans un troisième cas de virilisme par hyperplasie congénitale des surrénales chez une fillette de 3 ans, qui avait depuis l'âge d'un an, une hypertrophie du clitoris et des grandes lèvres, un sinus uro-génital, une pilosité périvulvaire, l'exploration polystéroïdique des urines montre une élévation de la fraction A des I7 cétostéroïdes et du complexe prégnandiol.

Les auteurs constatent qu'au cours de l'hyperplasie congénitale des surrénales, on trouve

- une augmentation des stéroïdes non cétoniques, du prégnanetriol en particulier.
- une augmentation de la fraction A des I7 céto-stéroïdes, androstérone et étiocholanone.
- une diminution de la fraction B des I7 céto-stéroïdes, déhydroépiandrostérone.

Le rapport A/B est donc augmenté.

Au contraire, dans le cancer surrénalien, le sulfate de déhydroépiandrostérone est très augmenté, la fraction A est diminuée. Le rapport A/B est donc diminué.

L'ensemble de ces techniques d'exploration fonctionnelle résoud donc de façon pratique les problèmes physio-pathologiques et étiologiques posés par l'hyperandrogénisme d'origine surrénale.

Voici un exemple d'exploration polystéroïdique par cette méthode. Ses conclusions confirment celles de la méthode chromatographique.

Elle permet le diagnostic différentiel entre tumeur surrénalienne et hyperplasie congénitale des surrénales comme le résume le tableau suivant. (d'après les mêmes auteurs : Lelong, Jayle et Joseph dans l'article de la semaine des Hôpitaux de 1955).

Exploration polystéroïdique urinaire.

Etiologie	3α stéroïdes G.B.S. I3	3β stéroïdes S.B.S. II	I7 céto-totaux	Fractionnement I7 céto-	Pregnandiol	Pregnanétriol	Epreuve cortisone.
Hyperplasie	+++	+	+++	A +++ B + C +	0	+	I7 céto-diminuée
Tumeur	+	++++	++++	B ++++	+	0	I7 céto non modifiés

Epreuve à la cortisone

Etiologie	anomalies du développement sexuel	Augmentation des I7 cétostéroïdes	croissance développement osseux	Pilosité sexuelle	Réponse à la cortisone.
Hyperplasie congénitale	clitoris sinus urogénital	+	+	+	+
Etats inter sexuels	anomalies variées	0	0	0	0
Tumeurs surrénales	virilisme	+	+	+	0

L'épreuve à la cortisone :

C'est un test thérapeutique de grande valeur diagnostique. La cortisone fait rapidement baisser les 17 cétostéroïdes dans l'hyperplasie congénitale des surrénales. Elle n'a aucune action sur l'élévation des 17 cétostéroïdes urinaires dans la tumeur surrénale. La cortisone se donne en I.M. ou oralement; les 17 cétostéroïdes diminuent dans les 7 à 10 jours. Une méthode plus rapide consiste à faire une perfusion I.V. de 100 mg d'hydrocortisone pendant 4 h. (pédiatrics de 1952).

Cette épreuve permettra de diagnostiquer la cause d'un hermaphrodisme ou d'un virilisme, chez une fille, comme le montre le tableau ci-contre.

Chez le garçon, elle fera le diagnostic d'une puberté précoce.

Etiologie	développement somatique sexuel	17 céto.	Testicules	Réponse à la cortisone
Hyperplasie surrénale	+	+	immatures	+
Puberté précoce constitution. ou centrale	+	taux adolescents	matures	0
Tumeurs surrénales	+	+	immatures	0
Tumeurs des cellules interstitiel.	+	+	tumeur	0

Là encore, le seul résultat positif de l'épreuve à la cortisone se voit dans l'hyperplasie congénitale des surrénales. Cette épreuve est donc excellente pour faire un diagnostic différentiel.

L'épreuve à l'A.C.T.H. :

Elle est longuement étudiée dans un article des " Annales d'endocrinologie" de 1954, par Decourt et Jayle.

Elle a également un intérêt diagnostique, bien qu'elle soit moins fréquemment employée. Des conclusions pathogéniques importantes en ont été déduites.

La cortico-surrénale étant sous la dépendance de l'adrénocorticotrophine hormone, on comprend qu'une injection d'A.C.T.H. stimule toutes les fonctions de la cortico-surrénale.

Une surrénale anormale, dont le fonctionnement est perturbé, et une surrénale normale, répondront différemment.

Chez le sujet normal, on constate :

- une rétention hydro-saline due à la secrétion de D.O.C.A.
- une augmentation des I7 cétostéroïdes
- une augmentation des II oxystéroïdes et I7 hydroxycorticostéroïdes ou composé F, avec modification de la glycémie.
- une diminution des éosinophiles par augmentation du catabolisme protidique.

Chez le sujet atteint d'hyperplasie congénitale des surrénales

- la rétention saline n'est pas augmentée
- les II oxystéroïdes et les I7 hydroxycortico-stéroïdes ne sont pas modifiés. La glycémie est peu touchée.
- Les éosinophiles restent inchangés.

L'expérience de Bartter et Albright : A.C.T.H. I.M., administrée pendant 9 à I2 jours à des enfants de I0 à I3 ans, atteints de virilisme ou de pseudo-hermaphrodisme, confirme le résultat.

Jacques Decourt et Jayle ont observé les effets de la perfusion I.V. de 25 unités d'A.C.T.H. pendant 8 h., en comparant les résultats chez des sujets sains et des sujets atteints d'hyperplasie congénitale des surrénales. L'épreuve a été tentée chez un malade atteint d'hyperplasie congénitale des surrénales depuis 2 ans I/2, traité par la cortisone I.M. 75 mgtous les 3 jours, ayant une élimination stéroïdique normale. On supprime la cortisone I0 jours avant la perfusion. On constate que les I7 cétostéroïdes ne redeviennent pas aussi élevés qu'avant. Après la perfusion, ces auteurs sont surtout frappés par le fait qu'une suppression courte du traitement et une courte stimulation par l'A.C.T.H., remettent en évidence tous les troubles métaboliques de l'hyperplasie congénitale des surrénales.

Ils constatent:

l'augmentation des I7 cétostéroïdes
la non modification des corticoïdes comme dans les autres expériences.

Ils insistent sur le fait que le complexe prégnandiol, contenant le prégnanétriol, augmente considérablement, ce qui met en valeur l'anomalie métabolique de la biogénèse des cortico-stéroïdes.

L'intérêt diagnostique de l'épreuve à l'A.C.T.H., réside en ce que les réponses surrénaliennes sont différentes suivant qu'il s'agit d'une hyperplasie ou d'une tumeur de la surrénale.

En effet la surrénale hyperplasiée est sensible à l'action de l'A.C.T.H. et répond par une augmentation des I7 cétostéroïdes principalement. La tumeur surrénalienne fonctionne pour son propre compte et reste indifférente à l'action de l'A.C.T.H..

L'insuffisance gluco-corticoïde est absente ou modérée:

- la glycémie est normale
- le dosage des II oxystéroïdes est généralement normal ou peu élevé.
- l'hyperéosinophilie est cependant fréquente.

Il existe donc une dissociation curieuse entre les fonctions minéralo-corticoïdes et gluco-corticoïdes, qu'ont essayé d'expliquer les th théories pathogéniques.

Le dosage des hormones glucido-protidiques est possible.

La méthode de Porter et Silber, donne les résultats suivants :

chez l'homme 7 mg/24 h.
chez la femme 3,5 mg/24 h.

Par la méthode de Gornall :

chez l'homme I4 mg/24 h.
chez la femme 9 mg/24 h.

Métabolisme des corticostéroïdes :

Le problème des transformations subies par les hormones corticoïdes est des plus complexe. 46 stéroïdes neutres ont été, à l'heure actuelle, isolés dans les urines normales et pathologiq es.

Ce nombre permet d'évaluer la complexité des modifications que subissent les propriétés biologiques des hormones stéroïdes.

Les stéroïdes corticaux sont d'abord conjugués dans le foie : sous forme d'esters d'acide glycuronique ou sulfurique, puis éliminés dans l'urine.

Le foie détruit la désoxycorticostérone, mais non semble-t-il les II oxystéroïdes.

On classe ces produits métaboliques en :

- corticoïdes, II oxystéroïdes
- I7 cétostéroïdes
- stéroïdes neutres, alcooliques, non cétoniques, dont seul le prégnandiol peut être dosé.
- phénolstéroïdes ou oestroïdes, c'est à dire, folliculine.

C'est pourquoi, lorsqu'on donne de la cortisone comme thérapeutique, elle est métabolisée par le foie, et transformée en dérivés qui s'éliminent par les urines et sont dosés avec les I7 cétostéroïdes, ce qui fausse le dosage des I7 cétostéroïdes urinaires au cours d'un traitement cortisonique.

Les ionogrammes plasmatiques et urinaires, enfin sont indispensables au diagnostic du syndrôme de Debré-Fibiger, et à la conduite du traitement. Ils mettent en évidence, la déperdition chlorurée urinaire, signent l'insuffisance surrénale chez un nourrisson vomisseur.

Le dosage des chlorures urinaires est un examen facile qui a une énorme valeur diagnostique, lorsqu'on se trouve en face d'une toxicose dont on ignore l'origine.

Un taux de Cl urinaire $\geqslant$ I00 mEq/l permet d'affirmer l'insuffisance surrénale.

Le syndrôme biologique est caractérisé par :

Une baisse du Cl et du Na plasmatiques, une élévation du K dans des proportions considérables qui font redouter les accidents d'hyperkaliémie. D'après une statistique de Iverson, le Na varie de 90 à I40 mEq/L, le K de 5,2 à I2,2 mEq/L, le Cl est $<$ à 95 mEq/L

L'augmentation du Cl et du Na urinaires, qui sont élevés malgré les déperditions salines dues aux vomissements, réalise le diabète salin, analogue à celui rencontré dans la maladie d'Addison.

Diagnostic chirurgical

La laparotomie exploratrice est à éviter dès que le diagnostic biologique d'hyperplasie congénitale des surrénales est fait, puisque les organes génitaux internes sont toujours identiques.

Une uréthroscopie peut être pratiquée, pour explorer le sinus urogénital et ses rapports avec l'orifice vaginal. Un génitogramme par injection de lipiodol est fait dans le même but, surtout si on a l'intention d'intervenir pour rendre les organes génitaux externes conformes au sexe réel.

Une biopsie cutanée peut confirmer le diagnostic, en effet, l'étude de la chromatine cellulaire donne des renseignements sur le sexe chromosomique. Actuellement la biopsie cutanée n'est pas nécessaire, il suffit de faire un frottis de la muqueuse buccale et d'examiner la chromatine des cellules ainsi obtenues ou de faire une lame sanguine et d'examiner le sexe des polynucléaires. Ces méthodes extrêmement faciles, sont d'un précieux secours.

F O R M E S C L I N I Q U E S .

Les malformations génitales les plus fréquentes ont été exposées. D'autres existent.

Voici les principales formes cliniques rapportées par Jayme et Charrat dans " Pédiatrie".

Forme avec hypospadias

Dans le service du Professeur Rambeim, un enfant est amené à l'hôpital pour prise de poids insuffisante, vomissements, diarrhées.

Il présente un hypospadias périnéal, les testicules sont absents du sac scrotal, bien conformé.

L'hospitalisation est refusée.

Quatre mois plus tard, à l'âge de 6 mois, il n'a pris que 100 gr depuis la naissance. Il présente toujours des troubles digestifs. Il meurt subitement à 8 mois 1/2. L'autopsie montre des testicules iliaques, des surrénales augmentées de volume, pesant I8 et 7 gr. L'examen histologique montre leur caractère adénomateux avec hémorragies microscopiques.

Pseudo-hermaphrodisme masculin.

Cette observation a été rapportée par Zahn.

L'enfant se présente comme une fille à la naissance, avec vagin, vulve, grandes et petites lèvres.

L'autopsie révèle : testicules, canaux déférents, vésicule séminale. Les surrénales pèsent I2 gr, la corticale est hyperplasiée et adénomateuse.

Ces cas sont rarement provoqués par l'hyperplasie congénitale des surrénales, mais il faut savoir qu'ils existent.

Il est malheureux que l'autopsie des testicules n'ait pu être faite et qu'on ne puisse prouver qu'il s'agit de vrais testicules.

Ce pourrait être, en effet, des surrénales aberrantes.

L'hypospade est considéré comme une manifestation de pseudo-hermaphrodisme masculin. Il est pour Wilkins, dû à un facteur génétique. Gardner le considère comme lié à un excès d'oestrogènes maternelles pendant la grossesse. Dans le premier cas, il faudrait penser que l'action des oestrogènes maternelles a été plus forte que celle des androgènes d'origine surrénale.

La même explication pourrait être donnée dans le deuxième cas, qui est un pseudo-hermaphrodisme masculin vrai.

Formes hypertensives.

Elles ont été signalées par Wilkins, chez deux garçons de 2 ans I/2 dont la T.A. s'élevait respectivement à 20-I0 et I6-II, et chez deux filles de I6 et I8 ans qui avaient I5-9 et 2I-I5.

Cette hypertension est due :

soit à la libération d'adrénaline par compression de la médullaire,

soit à un excès de production de minéralo-corticoïdes car ces enfants ne présentent jamais de syndrôme addisonnien.

La biopsie montre une hyperplasie de la glomérulaire qui, pour certains, secrèterait les minéralo-corticoïdes.

Wilkins rapporte que la cortisone a un effet sur la T.A. qu'elle diminue. Quel est son mécanisme d'action ? Elle freine probablement l'A.C.T.H. qui dans cette forme libère un excès de minéralo-corticoïdes. Cette épreuve à la cortisone, d'après un article de Decourt, pourrait différencier le Cushing de l'hyperplasie congénitale des surrénales, car la cortisone n'agit pas dans le Cushing.

Formes avec troubles métaboliques divers.

Formes avec hypoglycémie :

Elles ont été signalées par Wilkins (coma hypoglycémique).

Dans les annales d'endocrinologie belges, on rapporte les cas d'une enfant de 28 jours pseudo-hermaphrodite, déshydratée qui, en plus des signes d'insuffisance surrénale, présente des troubles du métabolisme hydrocarboné, caractérisé par l'absence de gluco-corticoïde et l'hypoglycémie.

Forme avec hyperkaliémie :

Une observation avec hyperkaliémie importante, dans un syndrôme de Debré-Fibiger à sa phase terminale, est rapportée par Bernheim dans"Pédiatrie"de I954.

L'enfant a fait, à l'âge d'un mois, un collapsus impressionnant. L'ionogramme montre un potassium à I0 mEq/l, il y a donc une hyperkaliémie

considérable, associée à une hypochlorémie et une hyponatrémie.

L'électro-cardiogramme montre :

- un rythme sinusal conservé avec bradycardie
- un énorme trouble de la conduction. Le complexe ventriculaire est élargi 20/100 de seconde dans les déviations périphériques, 30/100 dans les précordiales.
- des troubles de la repolarisation; onde T de très haut voltage, très acuminée, positive dans toutes les dérivations périphériques, négatives en V.L. et V.4.
- le segment ST a disparu sur toutes les dérivations.

Ce tracé est tout à fait typique d'une hyperkaliémie. Ces modifications sont réversibles quand le potassium redevient normal.

L'enfant meurt peu après d'une crise d'insuffisance surrénale aigue.

Très intéressantes sont à étudier les lésions myocardites :

congestion et oedème de l'ensemble du muscle
lésions en foyer, type nécrotique
lésions propres de la fibre, segmentation des fibres, modification des fibrilles qui sont réduites au squelette sarcolemnique
vastes zones de myocarde normales.

Des lésions analogues ont été signalées dans un autre cas de Ennis et Charrat. France et Neil ont observé des extrasystoles auriculaires.

Forme sans hyperandrogénie

Récemment, dans "Acta Paediatrica Belgica" de 1955, les médecins belges Denys, Corbeel, Malbrain, ont étudié un cas d'insuffisance surrénale différent du syndrôme de Debré-Fibiger, mais dont l'étude présente un intérêt. Il s'agit d'un nourrisson de sexe masculin, chez qui apparut, peu après la naissance, un syndrôme d'insuffisance surrénale portant sur les minéralo-corticoïdes, sans signes nets d'hyperandrogénie. Le traitement D.O.C.A., ClNa, cortisone, améliore l'enfant. Mais, vers le cinquième mois, un collapsus l'emporte.

L'histologie montre :

- des surrénales non hypertrophiées
- l'absence de glomérulée
- l'atrophie de la fasciculée contrairement au syndrôme de Debré-Fibiger où elle est hypertrophiée.

L'épreuve à l'A.C.T.H. ne produit pas d'augmentation des 17 cétostéroïdes. La recherche du prégnandiol urinaire est négative, les cellules antérieures de l'hypophyse sont normales, les corticotrophines suffisantes.

On pourrait conclure que l'absence [illegible] les troubles minéralo-corticoïdes et que l'atrophie de la [illegible] les 17 cétostéroïdes à un taux normal.

On ignore la cause réelle de ces malformations.

D I A G N O S T I C [illegible]

Lorsque les signes d'insuffisance surrénale dominent le tableau clinique, chez le nourrisson, le diagnostic reposera sur l'existence de malformations génitales. Il sera assez aisé chez la fille, beaucoup plus difficile chez le garçon. Dans ce cas l'existence de cas identiques dans la fratrie, constitue un bon argument en faveur du diagnostic.

Il faudra éliminer une tumeur, la maladie des vomissements habituels ou une sténose du pylore. Avant que ne soit connues les modifications biologiques du syndrôme de Debré-Fibiger, le diagnostic était souvent fait. L'insuffisance surrénale reconnue, il faut éliminer une hypoplasie surrénale, qui donne une insuffisance surrénale isolée, une insuffisance surrénale fonctionnelle type Jaudon.

Lorsqu'il n'y a pas de signes d'insuffisance surrénale, le diagnostic est celui d'un virilisme ou d'une puberté précoce. Chez la fille, un signe clinique important en faveur de l'hyperplasie congénitale des surrénales, est la présence d'un sinus uro-génital, mais il n'a pas de valeur absolue. Chez le garçon, le diagnostic repose sur une macrogénitosomie précoce dont le caractère particulier est l'existence de petits testicules et l'absence de spermatogénèse.

Nombreux sont les diagnostics différentiels à envisager. Ils sont exposés dans un article de WILkins, de"Pediatrics" septembre 1955.

Chez la fille :

il faudra différencier les malformations génitales de type hermaphrodite,

- d'un hermaphrodisme vrai caractérisé par la coexistence du tissu des deux sexes, des systèmes Wolfien et de Muller. On peut voir un testicule d'un côté, un ovaire de l'autre, ou les deux tissus de chaque côté formant, soit un organe commun : l'ovotesté le plus souvent en position abdominale, soit deux organes juxtaposés : ovaire et testicule. Extérieurement, l'aspect le plus fréquent est celui de l'hypospadias, mais on peut voir l'aspect du pseudo-hermaphrodisme féminin ou du pseudo-hermaphrodisme masculin suivant les cas.

Le taux des 17 cétostéroïdes urinaires est toujours normal.

On pratiquera une biopsie de la peau, à la recherche du sexe

chromosomique et, si besoin est, une biopsie des glandes génitales après laparotomie exploratrice.

- du pseudo-hermaphrodisme masculin :
ces malades ont des gonades qui sont des testicules, ils peuvent être situés, soit à l'intérieur de l'abdomen à la même place que l'ovaire, soit sur le canal inguinal ou dans les plis labio-scrotaux. Les tubes sont généralement rudimentaires, composés de cellules germinales indifférenciées; mais après la puberté, des cellules de Sertoli peuvent prédominer et de nombreuses cellules de Leydig sont souvent trouvées.

On peut les diviser en deux groupes :
Dans le premier groupe,
les organes génitaux externes sont masculins, le développement du phallus et des plis labio-scrotaux est variable. Parfois le phallus ressemble à un pénis bien développé avec hypospade. Les plis labio-scrotaux sont bien fusionnés, le réel orifice est situé à la base du phallus. De tels malades sont pris pour des mâles cryptorchides avec hypospade jusqu'à ce que l'on ait étudié les organes génitaux internes.

Dans d'autres cas, le phallus est seulement modérément développé et les plis labio-scrotaux ne sont pas ou sont partiellement fusionnés, laissant entre eux un orifice semblable à un orifice vulvaire. Dans cette dépression, il y a habituellement un simple orifice, parfois on peut voir un petit orifice adjacent. Pour voir s'il y a des structures féminines provenant des conduits de Muller, et pour déterminer l'étendue de leur développement, il faut un urethroscope ou une laparotomie exploratrice. Dans quelques cas, il y a un développement intense des organes féminins avec un vagin s'ouvrant dans un sinus uro-génital, un utérus et des trompes normalement formé . Anatomiquement, ces sujets sont comparables à une fille pseudo-hermaphrodite, ayant une hyperplasie congénitale des surrénales, excepté qu'ils ont des testicules au lieu d'ovaires.

Dans certains cas, l'utérus est moins développé, et une ou deux trompes de Faloppes manquent. Paradoxalement, le même pseudo-hermaphrodisme qui a une prédominance d'organes génitaux féminins, peut à la puberté, développer les caractères mâles secondairement. Femmes, qui ont des organes génitaux ambigüs ou peu féminins, peuvent se développer indifféremment dans le sens masculin ou féminin. Chez ces individus, il y a un petit orifice vaginal, avec ou sans communiquant avec le sinus uro-génital. Les canaux déférents peuvent être bien développés et s'ouvrir dans l'urèthre postérieur.

Dans le deuxième groupe,
les organes génitaux externes simulent des organes génitaux féminins. Ils sont pris pour des filles. Les organes génitaux sont extérieurement féminins : le clitoris n'est pas énormément, la vulve est normale. Les orifices vaginaux et urethraux sont séparés, quelquefois il existe un sinus uro-génital commun avec une poche vaginale. Les testicules peuvent être dans les canaux inguinaux ou dans les replis labieux, ou dans l'abdomen comme les ovaires. Quand il y a un vagin, il est de taille normale, mais se termine habituellement en cul de sac. Il n'y a ni col, ni utérus, il peut y avoir des canaux de Muller reliant

le vagin à un muscle qui ressemble à l'utérus. Parfois, l'utérus existe avec une ou deux trompes de Fallope. Les testicules sont [illegible], les tubules sont composés de cellules de Sertoli [illegible], des cellules de Leydig sont présentes. Habituellement, à la puberté, les caractères sexuels secondaires sont féminins. Les règles apparaissent. La poitrine augmente, l'ostrogénisation est normale. Les testicules ne sont pas différents de ceux du pseudo-hermaphrodisme [illegible] avec organes [illegible].

Les I7 cétostéroïdes sont augmentés : 20 à 30 mg, les testicules sécrèteraient des oestrogènes à des taux suivant pour la femme adulte.

- des autres pseudo-hermaphrodismes féminins :

Ils ne sont pas obligatoirement liés à l'hyperplasie congénitale des surrénales. Ce sont des cas très rares. 9 ont été bien identifiés.

Le phallus est bien développé, peu différent d'un pénis hypospade. Les plis labio-scrotaux fusionnés simulent un scrotum. Il y a un crétère pénien et un orifice urinaire auxiliaire s'ouvrant dans un vagin. Les testicules ne sont pas palpables. Ces malades sont souvent prises pour des mâles cryptorchides. Le tractus génital est identique à celui des femelles pseudo-hermaphrodites par hyperplasie congénitale des surrénales. Il y a soit un vagin s'ouvrant dans le sinus uro-génital, soit un orifice vaginal séparé; utérus et trompes de Fallope sont formés normalement; les ovaires sont à leur position habituelle, mais contrairement au pseudo-hermaphrodisme de l'hyperplasie congénitale des surrénales, l'excrétion androgénique n'est pas accrue. Aucun développement sexuel secondaire anormal ne se produit à la puberté. La poitrine augmente, les règles apparaissent, utérus, trompes et ovaires sont normaux, l'ovulation est possible.

Dans ces ont été provoqués par l'arrhénoblastome de la mère. On pense que ces malformations sont dues à l'inversion du rapport oestrogène androgène à la phase réceptive de la fusion créthrale qui se fait chez l'homme, à la seizième semaine, avant que la différenciation ovarienne ne vienne renforcer la montée des oestrogènes maternelles.

Le diagnostic différentiel avec le pseudo-hermaphrodisme féminin de l'hyperplasie congénitale des surrénales, se fait uniquement sur le dosage des I7 cétostéroïdes et sur l'ionogramme éventuellement.

Il faudra différencier le virilisme créé par l'hyperplasie congénitale des surrénales;

- d'un virilisme acquis.

Il est différent des syndrômes cortico-surrénaux congénitaux, car, à la naissance, il n'y aucune anomalie génitale. Puis, on remarque vers 2 ou 3 ans, l'apparition de la pilosité pubienne, l'hypertrophie du clitoris, l'accélération de la croissance et de l'ossification.

Il peut être dû, soit à une hyperplasie des surrénales survenant au sixième mois de la grossesse, soit à une hyperplasie pré-pubienne qui crée un virilisme accéléré de la petite fille : à la puberté, la poitrine ne se développe pas, les règles n'apparaissent pas.

Les I7 cétostéroïdes sont élevés dans ces deux cas.

- du virilisme des tumeurs surrénaliennes.
ou des adénomes basophiles hypophysaires.

Adénomes ou néoplasie surrénaliens, réalisent la plupart du temps, un virilisme accompagné d'autres signes, lorsque l'hyperfonctionnement cortico-surrénal est global. A la naissance, il est souvent difficile à différencier. Le signe le plus frappant, est l'hypertrophie du clitoris accompagné d'hirsutisme. L'hirsutisme lié à l'excès de corticoïdes autant qu'à l'hyperandrogénie, est très important et généralisé. Le sinus uro-génital est le plus souvent inexistant.

Les 17 cétostéroïdes sont très augmentés, et nous l'avons vu, l'exploration qualitative des 17 cétostéroïdes, est dans ce cas d'un grand intérêt diagnostique. Le métabolisme glucidoprotidique est perturbé. Le catabolisme protidique intense se ocie à l'anabolisme protidique dû aux stéroïdes, donnant des résultats très variables sur la croissance et l'ossification.

A la période pré-pubérale, d'autres signes apparaissent. le syndrôme de Cushing se constitue.

Il existe une importante obésité facio-tronculaire, de larges vergetures pourpres, une hypertension artérielle, un diabète provoqué par l'augmentation des 11 oxystéroïdes, une aménorrhée, conséquence de l'hyperandrogénisme.

Qu'il soit d'origine surrénalienne, ou créé par un adénome hypophysaire basophile, le tableau peut être plus ou moins complet et pose des problèmes diagnostiques avec l'hyperplasie congénitale des surrénales.

- d'un virilisme par arrhénoblastome de l'ovaire.
D'une très grande rareté, ce diagnostic sera affirmé par la découverte d'une tumeur pelvienne et par la chromatographie des urines.

On ne pourra pas confondre, malgré l'hirsutisme et l'accélération de la croissance, le virilisme, c'est-à-dire la fausse puberté précoce, et :

- la vraie puberté précoce,
essentielle ou cérébrale, qui réalise une féminisation complète avec développement de la poitrine, apparition des règles, possibilité de maternité. Sur le clitoris est de volume normal, et le taux des 17 cétostéroïdes urinaires et des oestrogènes est comparable à celui de la puberté.

Chez le garçon :

il faudra différencier l'hyperplasie congénitale des surrénales
- de la pseudo-puberté précoce
par hyperplasie congénitale acquise, par tumeur surrénalienne, adénome ou néoplasie.

- de la vraie puberté précoce,
par lésions cérébrales, par tumeur testiculaire caractérisée par des testicules de volume adulte, une spermatogénèse normale, un hirsutisme, une crânes de l'ossification, une ossification de la voie

A N A T O M I E P A T H O L O G I E .

Elle fut l'objet d'études sérieuses lorsqu'on commença à diagnostiquer la maladie.

Dès 1905, Fibiger et, en 1925, Debré et Sémelaigne, notent l'hyperplasie congénitale du cortex surrénal. Les deux surrénales sont, en effet, volumineuses, parfois plus grosses et plus lourdes que le rein dont elles coiffent le pôle supérieur. Leur poids est très augmenté 10 à 35 gr au lieu de 5 à 8 gr.

Leur deuxième caractère essentiel, est leur aspect irrégulier, découpé par des sillons en dépressions limitant des zones saillantes, ce qui leur a valu le nom de cérébriforme.

L'étude histologique montre que seule la corticale est touchée par l'hyperplasie; la médullaire est normale, parfois réduite.

La coloration de l'hématoxylé-éosine met en évidence une glomérulaire mince, peu différentiée, une fasciculée très hypertrophiée, avec des cellules à noyaux hyperchromatiques et dentelés, une réticulée dont les cellules chromo-lipoïdes ont un aspect nécrotique, une zone foetale très développée chargée en graisse. Par coloration à la fuschine, on trouve des grains fuschinophiles acides nombreux, surtout dans la zone foetale.

Pour d'autres, l'hyperplasie se fait le plus souvent au dépend de la zone réticulée dont le tissu est fait de cellules polyédriques à cytoplasme granuleux éosinophile avec vacuoles peu nombreuses contenant des grains fuschinophiles.

L'accord n'est pas encore réalisé sur le caractère foetal ou adulte du tissu hyperplasié. Mais il est unanimement reconnu que la glomérulaire est toujours atrophiée.

Il n'est pas prouvé que chaque couche ait une fonction hormonale définie, cependant on a été tenté d'établir un parallélisme entre les anomalies histologiques et les troubles hormonaux.

Pour certains, l'atrophie constante de la glomérulaire en cas de troubles addisoniens, a fait penser que cette couche sécrétait les minéralo-corticoïdes. Pour confirmer cette hypothèse, nous avons vu, dans un cas rapporté par Nenye et Corboeal, une glomérulaire hypertrophiée dans un cas sans insuffisance surrénale avec hypertension.

On a parfois pensé que les grains fuschinophiles sécrétaient les 17 cétostéroïdes en excès.

P A T H O G E N I E

Les problèmes pathogéniques se sont posés depuis que le syndrome a été reconnu. Comment expliquer cette dissociation des fonctions cortico-surrénales : l'hypofonction minéralo-corticoïde, associée à un hyperfonctionnement androgénique ?

Il est intéressant de voir les hypothèses faites et comme elles se sont confirmées avec les progrès de la recherche scientifique.

On a d'abord invoqué une hyperplasie primitive avec insuffisance secondaire. Il y aurait compression de la glomérulée par une réticulée ou une fasciculée hyperplasiée, ce qui expliquerait l'hyperandrogénisme et l'insuffisance minéralo-corticoïde. Ceci est peu probable, parce que :

il y a d'énormes hyperplasies sans insuffisance
il n'est nullement démontré que les zones arbitrairement distinguées par l'histologie aient différentes fonctions.

On a pensé à une hyperplasie surrénale, secondaire à une stimulation accrue par l'A.C.T.H. hypophysaire. En effet, un taux d'A.C.T.H. élevé a été mis en évidence dans le sang. Cette augmentation de l'A.C.T.H. serait primitive ou secondaire à l'insuffisance surrénale.

Primitive, ceci est peu probable, à cause de l'association du syndrome d'hyper et hypo-activité. Le fonctionnement fonctionnel de l'A.C.T.H. est absolument hypothétique.

Secondaire à une insuffisance anatomique de la glomérulée, cette thèse serait plus vraisemblable. La glomérulée est fréquemment aplasiée. L'insuffisance minéralo-corticoïde déclencherait une hypersécrétion d'A.C.T.H. dans le but d'équilibrer les troubles humoraux. Cet A.C.T.H. en excès agirait sur la cortico-surrénale mal formée qui libérerait un excès de 17 cétostéroïdes. Mais, on aurait parfois vu des glomérulées hyperplasiées avec syndrome d'insuffisance hydrominérale.

Comment expliquer alors l'action de la cortisone ? La D.O.C.A. et le sel devraient amplement suffir à corriger les troubles électrolytiques et à freiner l'A.C.T.H. Or, avant l'emploi de la cortisone, on corrigeait les troubles du métabolisme hydro-minéral, mais non l'hyperandrogénisme. Et comme nous l'avons dit plus haut, rien ne prouve que la glomérulée secrète les hormones minéralo-corticoïdes.

On a pensé à des troubles métaboliques liés à un défaut de cortisone. La cortisone corrige en effet, l'hyperandrogénisme, sans doute en freinant l'A.C.T.H. puisque le taux d'A.C.T.H. diminue dans le sang circulant.

Est-ce que la cortisone n'a pas une action sur le métabolisme hydro-minéral ? Diverses expériences prouvent que si :

Wilkins a fait les essais thérapeutiques suivants :

Dans un premier temps, il essaie de corriger les troubles électrolytiques par le sel, en quantité importante. Il les améliore, et le potassium reste élevé. Ceci est corrigé par l'administration de cortisone 25 mg par jour I.M. avec la même dose de sel. Les crises d'insuffisance surrénale, provoquées par la suppression du sel, sont enrayées par la cortisone.

Jailer rapporte le cas d'un garçon de 2 ans I/2,

qui avait besoin de 5 mg de D.O.C.A. par jour et 8 gr de sel. La suppression de la D.O.C.A. produit des troubles graves d'insuffisance surrénale enrayés par la cortisone.

Wilkins remarque que paradoxalement, dans l'hyperplasie congénitale des surrénales, l'injection d'A.C.T.H. pouvait produire une fuite hydrosaline au lieu d'une rétention par sécrétion d'hormone minéralo-corticoïde. Il faut donc penser que l'A.C.T.H., dans l'hyperplasie congénitale des surrénales, favorise la sécrétion d'une hormone "produisant la perte de sel". Ce stéroïde anormal serait trouvé dans la portion formaldéhydrogénique des stéroïdes urinaires. Simpson, en 1952, aurait isolé ce stéroïde anormal du sang veineux de la surrénale, ce serait l'aldostérone. Un autre fait confirme cette hypothèse : il faut pour corriger l'insuffisance minérale de l'hyperplasie congénitale des surrénales, des doses de D.O.C.A. trois fois plus fortes que dans la maladie d'Addison.

On peut penser qu'il y a, dans l'hyperplasie congénitale des surrénales, un défaut de cortisone qui entraîne un excès d'A.C.T.H., ce qui provoque la sécrétion d'une substance favorisant la perte de sel. Le défaut de cortisone est confirmé par l'expérience suivante :

une injection d'A.C.T.H. n'augmente pas le taux des I7 hydroxycorticoïdes dosés dans le sang circulant par la méthode de Porter et Silber.

C'est pourquoi, il n'est pas nécessaire de penser qu'il y a une insuffisance minéralo-corticoïde et un excès de I7 cétostéroïdes. Pour certains auteurs, il y aurait une hyperplasie diffuse de la cortico-surrénale et un trouble métabolique empêchant la formation de cortisone. On pense que l'hormone de l'eau et du sel est l'aldostérone ou électro-cortine, I00 fois plus active que la D.O.C.A.. Elle tend à régler l'équilibre électrolytique des milieux extérieur et intérieur, en particulier elle donne du K à la cellule et du Na au plasma.

Cette hormone serait inhibée dans le syndrôme de Debré-Fibiger par l'intermédiaire d'une substance anti-aldostérone, libérée par un excès d'A.C.T.H.. La cortisone en freinant l'A.C.T.H., rendrait à l'aldostérone ses fonctions. C'est pourquoi il semble possible d'équilibrer les troubles métaboliques du syndrôme de Debré-Fibiger avec la seule cortisone.

Cependant, si le trouble métabolique essentiel est le

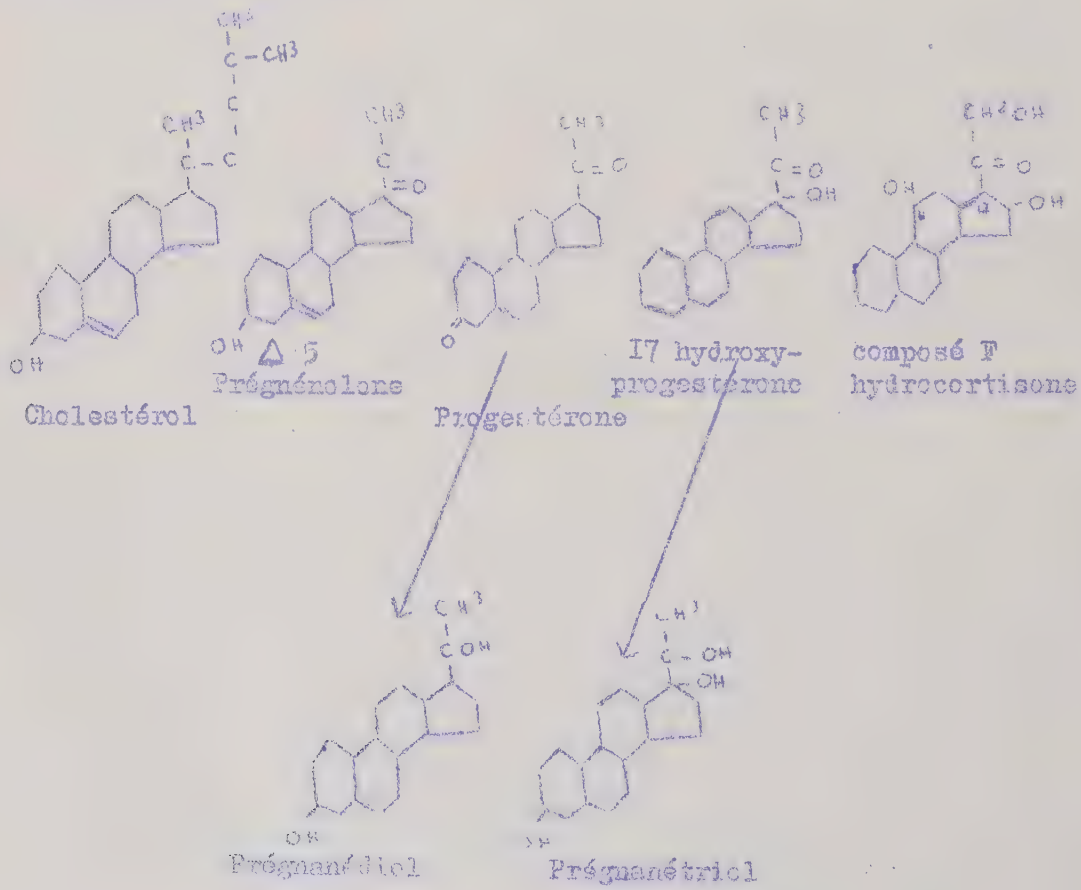
[illegible] comment expliquer que les troubles de la glycémie ne soient pas plus importants ? Ils existent pourtant. Wilkins signale un cas de sang hypoglycémique. On note parfois un étalement de la courbe d'hyperglycémie provoquée, une sensibilité encore à l'insuline. L'injection d'A.C.T.H. ne modifie ni le taux des hormones glucido-protidique, ni la glycémie.

Quel est le trouble métabolique essentiel qui est à la base de la mauvaise production de cortisone ?

Ceci semble lié, d'après Jailer et Bongiovani, à un défaut enzymatique concernant l'hydroxylation de ce stéroïde. Cette explication est également rapportée dans " the journal of clinical investigation" d'août 1955.

A l'état normal, le composé F est synthétisé par la corticosurrénale à partir du cholestérol sous l'influence de l'A.C.T.H. Ketcher, par des perfusions de surrénale a montré que le cholestérol était transformé en 5 prégnénolone, puis en progestérone, puis en 17 hydroxyprogestérone, et enfin par une hydroxylation, en 21 et en 11, en composé F.

Ces différentes hydroxylations s'effectuent grâce à des enzymes dont l'existence a été démontrée in-vitro, mais n'ont pu encore être isolés et purifiés.



Dans le syndrôme cortico-surrénal congénital, il existe un déficit du composé F. [illegible] a montré en effet, que le taux sanguin des 17 hydro-cortico-stéroïdes (chromogène de Porter et Silber) est bas et n'augmente pas sous l'effet de l'A.C.T.H. La synthèse du composé F semble, en effet, être bloquée au stade de la 17 hydroxyprogestérone, et l'on trouve dans les urines un taux très élevé des composés 17 hydroxylés (ex. le prégnanétriol, prégnane 3, 17, triol) qui sont des produits de dégradation de la 17 hydroxyprogestérone.

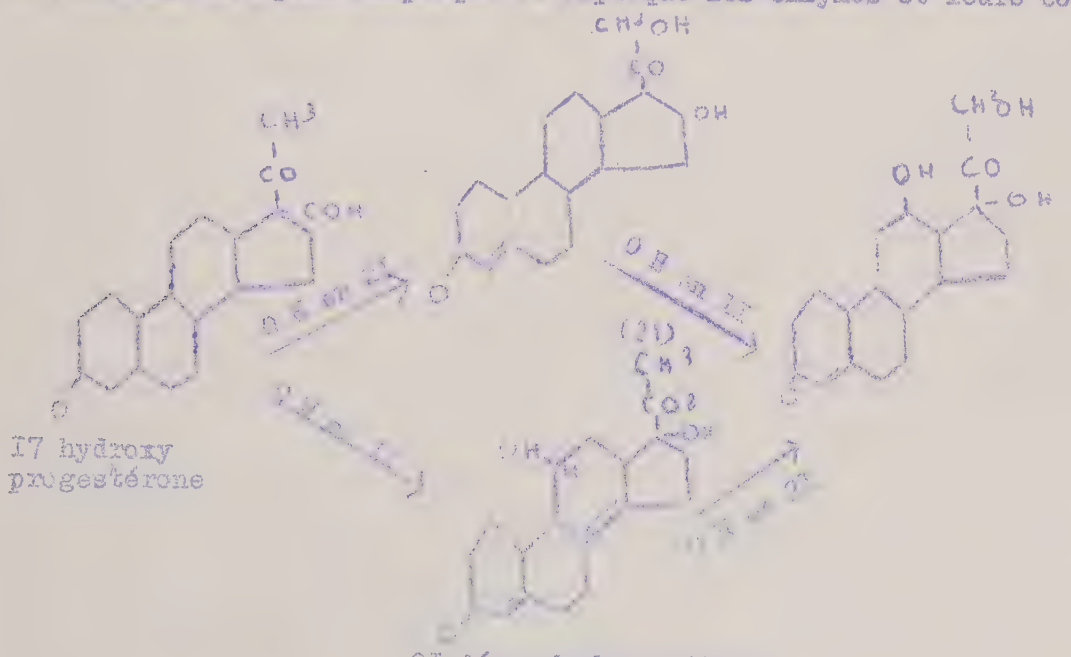
La cause de ce blocage est elle-même inconnue. Toutefois pense que seul le blocage de la 21 hydroxylation explique la maladie. Sa théorie s'appuie sur le fait qu'il y a dans les urines une élimination anormalement élevée des composés 17 hydroxylés (prégnanétriol) et des composés 11 hydroxylés (composés endrogéniques en C 11 et 11 oxygénés).

Sangiovani et Bourdin admettent aussi que la synthèse des 17 hydroxylés est très augmentée et que le défaut de synthèse du composé F ne peut s'expliquer par une absence de 11 hydroxylase.

Ils pensent que la 21 hydroxylase est normale chez ses sujets et que l'erreur du métabolisme est de ne pouvoir fabriquer le composé F à partir des précurseurs normalement hydroxylés en C 17 et C 21. S'arrêtant dans le dessin de l'hypothèse, ils se demandent s'il n'existe pas deux enzymes 11 hydroxylase, l'une permettant l'hydroxylation en 11 avant celle en 21, l'autre favorisant l'hydroxylation en 11 après celle en 21.

Ainsi, l'une s'agirait que sur les 21 hydroxycortico-stéroïdes et son absence expliquerait le manque d'hydrocortisone, malgré un taux normal de 21 hydroxy-cortisoïdes, l'autre agirait sur les 21 méthyl-cortisoïdes et donnerait des métabolites 11 hydroxyl 21 méthyl cortisoïdes.

L'étude présente ne permet pas de tout expliquer par une déficience de 11 hydroxylase ou de 21 hydroxylase. Le trouble du métabolisme est plus compliqué et implique les enzymes et leurs co-facteurs.



17 hydroxy progestérone

21 désoxyhydrocortisone

L'hyperandrogénie serait causée d'une part, par la déviation du métabolisme du composé F, la 17 hydroxyprogestérone et ses dérivés, le prégnandiol ayant certainement une action androgénique; d'autre part par l'augmentation de l'androstérone provoquée par une hypersécrétion d'A.C.T.H.. La cortisone freine les androgènes et permet l'action des gonado-stimulines hypophysaires inhibées par l'excès d'hormones sexuelles surrénaliennes.

Cette explication est très satisfaisante, puisqu'elle permet de trouver une cause commune à deux syndrômes apparemment éloignés comme le sont un virilisme et une insuffisance surrénale aigüe.

T R A I T E M E N T

De bons résultats peuvent être espérés grâce à un traitement bien conduit. Cela nécessite des examens de laboratoire constants et ne peut être affirmé qu'en milieu hospitalier.

Dans les formes avec insuffisance surrénale, le traitement a deux buts :

corriger l'équilibre électrolytique
freiner l'hyperandrogénisme.

L'utilisation de la cortisone par Wilkins a fait faire un immense progrès à la thérapeutique. Lors plusieurs observations, Wilkins étudie l'action de la cortisone, de la corticostérone, du sel et de la désoxycorticostérone sur l'équilibre hydro-minéral et le taux des I7 cétostéroïdes. Nous rapportons ici en détail l'une de ses observations, car elle met bien en évidence, les problèmes cliniques et thérapeutiques que pose le traitement hormonal de l'hyperplasie congénitale des surrénales.

Il s'agit d'une petite fille de 7 semaines, pseudo-hermaphrodite, adressée à l'hôpital pour des symptômes d'insuffisance surrénale aiguë : vomissements, déshydratation, cachexie. L'ionogramme est perturbé

Na : I30 mEq/l
K : [illegible] mEq/l

On traite la malade I8 mois.

Dans un premier temps, on observe l'action du sel. La malade reçoit uniquement du sel à raison de I25 mEq/l par jour, par voie parentérale puis buccale, en même temps qu'elle est réhydratée. Son état s'améliore, mais le taux anormal des électrolytes du serum n'est pas corrigé et l'excrétion urinaire des I7 cétostéroïdes reste élevée aux environ de 3,5 mg par jour.

Ensuite, on donne de la cortisone, 25 mg par jour I.M., avec la même dose de sel. On constate une amélioration de l'état général, une prise de poids, le Na s'élève, le K baisse. 4 jours après le début du traitement, l'excrétion des I7 cétostéroïdes urinaires descend à 0,80 mg et se stabilise à 0,44 mg.

A ce moment, on supprime tout le sel, tandis que la cortisone est continuée à la même dose. Bien que la malade ne montre aucun symptôme fâcheux, il y a une grande fluctuation du poids. L'effet de la dose excessive de cortisone est manifesté par : obésité, hypertension, faciès en pleine lune, la croissance et le développement osseux sont inhibés, la musculature devient hypotonique. Le sodium plasmatique diminue, le K

s'élève, les I7 cétostéroïdes demeurent identiques.

Dans une quatrième période on ramène la dose de cortisone de 15 à 5 mg par jour sans ajouter de sel. On observe : vomissements, déshydratation, perte de poids, chute du Na à 129 mEq/l et élévation du K à 5,1 mEq/l, une élévation passagère du taux des I7 cétostéroïdes, mais elle cesse bientôt sans modification de la dose de cortisone.

On supprime le sel, lavements, perte de poids surviennent. Cependant les troubles métaboliques sont moindres qu'on pouvait le penser à cause de la grande quantité de sel donnée auparavant.

Il fut difficile de trouver la dose de cortisone suffisante pour contrôler l'hypotandrogénisme sans provoquer de rétention des hormones hydro-minérales. L'équilibre se fit avec les doses suivantes :

cortisone I.M. 5 mg/jour
Sel I00 à II0 mEq/l par jour.

Lorsqu'on remplaça la cortisone I.M. par la cortisone orale, on n'observa aucun changement dans le métabolisme du patient.

On supprime la cortisone en donnant la même quantité de sel. Le Na baisse, le K reste stationnaire, les I7 cétostéroïdes augmentent rapidement.

Lorsqu'on reprend la cortisone, on constate que le Na s'élève et que les I7 cétostéroïdes diminuent rapidement.

On peut conclure d'après mes essais thérapeutiques que la cortisone, outre son action anti-androgénique, a une action certaine sur le métabolisme hydro-minéral.

Dans une autre période, on essaie l'action de la corticostérone.

La corticostérone, ou compound B, mise à la place de la cortisone, produit une chute du Na et une élévation du K et des I7 cétostéroïdes.

On donne de la corticostérone I.M., I2,5 mg par jour et du sel à la même dose que précédemment. L'état clinique est bon, l'ionogramme satisfaisant; les I7 cétostéroïdes s'élèvent un peu : I,3 mg par jour.

On supprime le sel en gardant la même dose de corticostérone. On n'observe aucune modification des électrolytes et des I7 cétostéroïdes.

On augmente la cortisone à 25 mg par jour I.M., pour voir s'il est possible d'obtenir une baisse des I7 cétostéroïdes. Le poids s'accroit rapidement, sans qu'il y ait modification de l'ionogramme; les I7 cétostéroïdes baissent à 0,9 mg par jour. Il n'y a pas assez de corticostérone pour poursuivre le traitement. Donc la corticostérone à fortes doses modifie les I7 cétostéroïdes.

On reprend le traitement à la corticostérone, en abaissant les doses journalières à 5 mg, tandis que la malade garde le même régime. On note des signes annonciateurs de l'insuffisance surrénale. Le Na baisse à I30 mEq/l et le K s'élève à 5,8 mEq/l.

La cortisonothérapie est ensuite arrêtée sans que soit modifiée la prise de sel. On observe de toutes perturbations électrolytiques, de [illegible] mg/l, de [illegible] mg/l, une altération clinique importante, une [illegible] des 17 cétostéroïdes à 6,3 mg par jour.

On essaie ensuite l'action de la D.O.C.A.. La malade est [illegible] avec le traitement suivant :

cortisone : 12 mg par jour
[illegible] par jour

On ajoute alors de la D.O.C.A. 1 mg par jour en I.M.. Il n'y a pas de modification du [illegible] électrolytique et les 17 cétostéroïdes.

On augmente [illegible] pour la D.O.C.A., 2 mg par jour, suffit à maintenir l'équilibre électrolytique. On observe une perturbation de l'hémogramme, des [illegible], une augmentation des 17 cétostéroïdes. On constate donc l'importance du sel.

On donne alors D.O.C.A. 2 mg par jour I.M. et cortisone [illegible] par jour, I.M., ClNa en quantité importante [illegible]. On observe une [illegible] de l'hémogramme; on est obligé d'augmenter la cortisone pour obtenir un bon résultat sur les 17 cétostéroïdes.

On baisse alors la cortisone; on la donne par voie orale à raison de 25 mg par jour avec de la D.O.C.A. [illegible] mg par jour et les doses [illegible] de sel. Des troubles surviennent, qu'on pense dus à une [illegible] défectueuse.

Enfin, le 520 ème jour du traitement, on implante 4 pellets de [illegible] mg de D.O.C.A. dans la région [illegible]. Les injections I.M. de D.O.C.A. [illegible] mg tous les 3 jours et les mêmes doses de sel sont continuées. Les troubles électrolytiques sont corrigés de façon durable et l'appétit augmente.

Elle suit le [illegible] traitement. A 21 mois, elle mesure 74 cm, pèse [illegible] kg, possède un age osseux entre [illegible] et [illegible] ans. Son traitement est le suivant :

ClNa : 4 g.
Cortisone : 25 mg tous les 3 jours en I.M.

Deux autres observations faites par Wilkins, dans les mêmes conditions [illegible] amènent à conclure à l'action antianabolisante de la cortisone à petites doses et à [illegible] ses effets sur les [illegible]. Comme nous l'avons vu, elle augmente la rétention de sel.

Il pense que la cortisonothérapie [illegible] les [illegible] minéralos que la cortisone, en [illegible] surrénalienne.

Dans les conditions de Wilkins sur la manière de conduire le traitement (voir [illegible] article de "pediatrics" de Mars 1956).
Dès que le malade arrive en état d'insuffisance surrénale

aigue, il faut corriger les troubles électrolytiques par du sel à fortes doses, 4 à 8 gr par jour par voie orale ou parentérale, en se basant sur les résultats thérapeutiques et sur l'excrétion urinaire. Mais ceci ne suffit pas à maintenir l'équilibre électrolytique surtout en cas d'infection.

Après que les manifestations cliniques de désordres électrolytiques on été corrigées, on détermine la dose minimum de cortisone nécessaire pour étouffer l'hyperandrogénisme. On se base sur le taux des 17 cétostéroïdes. Les hautes doses de sel sont poursuivies.

On conseille, pour avoir un effet rapide, de donner 25 mg de cortisone I.M. par jour pendant 5 à 10 jours. On se base également pour déterminer les doses sur le développement somatique et osseux. Un excès de cortisone entraîne un syndrôme de Cushing et une inhibition de la croissance.

Le traitement d'entretien utilisera, soit la cortisone I.M. en espaçant les piqures, soit la cortisone orale dont les doses journalières prises en 3 ou 4 fois seront plus fortes.

La cortisone seule avec du sel est-elle capable d'assurer l'équilibre électrolytique ? D'après Wilkins, ce serait possible chez quelques malades. Cependant la D.O.C.A. est recommandée. Son plus grand avantage est de permettre de réduire les doses de sel chez un malade anorexique.

Il faut calculer la dose de D.O.C.A. nécessaire avec une dose de sel et une dose de cortisone déterminées. Un mois est nécessaire pour établir cet équilibre. Généralement on donne 2 à 4 mg de D.O.C.A. I.M. par jour avec 2 à 3 gr de sel.

Une fois la dose de D.O.C.A. connue, on cherche le nombre de pellets à faire. Chaque pellet correspond à 0,5 mg de dose journalière. Il contient 725 mg de D.O.C.A. On conseille de faire les 2/3 de la dose ainsi calculée. On réduit le sel à 1 et 2 gr. L'effet des implants peut se faire sentir plusieurs années.

La moindre infection produit des troubles métaboliques. Dans ce cas, Wilkins conseille de donner du sel et de ne pas augmenter la cortisone.

Pour Wilkins, il semble préférable de réduire le syndrôme électrolytique par sel et cortisone d'abord et de fixer les doses de D.O.C.A. ensuite.

La raison en est qu'il faut moins de D.O.C.A. et de sel quand l'activité surrénalienne a été inhibée par la cortisone. Si au contraire, le désordre électrolytique est d'abord contrôlé par D.O.C.A. et sel, une réadaptation de traitement doit être envisagée après l'administration de cortisone, ainsi une rétention de sel excessive de grave conséquence peut en résulter.

Cependant, certains auteurs craignant que le sel ne soit insuffisant, préfèrent parer immédiatement une [illegible] de l'insuffisance surrénale aigüe et donner de la D.O.C.A.

Il n'existe que des cas particuliers qui nécessitent, suivant les résultats de laboratoire, une adaptation du traitement type.

Pour résumer, donnant cependant quelques doses :

[illegible]

est donné d'urgence sous forme de sérum physiologique, en [illegible] I.V. ou sous-cutanée, et [illegible] la dose [illegible] 3 à 4 gr par jour; elle peut atteindre [illegible] gr

[illegible] cortisone :

est le plus souvent donnée aux doses suivantes .

- chez le nourrisson, il faut que le taux des 17 cétostéroïdes soit [illegible] à cause de l'excrétion des métabolites.
  On donnera comme traitement initial :
  cortisone I.M. : [illegible] à 50 mg par jour,
  pendant 5 à 10 jours.

  Comme traitement d'entretien :
  cortisone I.M. : [illegible] mg tous les 3 jours, ou
  cortisone orale : 12 à 15 mg par jour en 3 ou 4 fois, car elle est moins efficace et d'une absorption plus lente.

  chez l'enfant plus âgé, de plus de 6 ans, le taux des 17 cétostéroïdes est souvent réduit de [illegible] mg, il [illegible] difficile de l'obtenir plus bas.

  Les doses d'attaque seront :
  cortisone I.M. : 25 à 50 mg par jour

  Les doses d'entretien seront :
  cortisone I.M. : 75 mg tous les 3 jours ou
  100 mg tous les 4 jours
  cortisone orale : 50 à 75 mg par jour en 2 à 4 fois.

Des essais thérapeutiques ont été faits avec :

- la tétrahydrocortisone : ils n'ont donné aucun résultat, le taux des 17 cétostéroïdes n'est pas abaissé.

- L'acétate d'hydrocortisone : son intérêt est de permettre d'espacer les piqûres I.M. On en fait une tous les 10 à 15 jours, toutes les 3 semaines parfois. La vitesse d'élimination est très lente. [illegible] chaque instant dans le sang, la dose nécessaire de ce produit pour s'opposer à l'action de l'[illegible] C'est pourquoi, les doses doivent être considérables, de 250 à 500 mg par injection.
  L'effet thérapeutique est bon. Les 17 cétostéroïdes diminuent ainsi que le prégnandiol.
  L'intérêt pratique est grand puisque le traitement est plus efficace par voie I.M. et doit être poursuivi longtemps.

La D.O.C.A. :

si on la donne dès le début des accidents d'insuffisance surrénale aigüe, on peut être amené à faire des doses assez considérables. [illegible] ce que le K soit inférieur à 6 mEq/l; on donne 5 à 6 mg par jour chez le [illegible]

[illegible] mettre des pellets. Nous avons vu la règle de Wilkins pour calculer la dose des implants. Dans un article de la "presse médicale "de Mars 1954, Monsieur Debré arrive à des conclusions assez différentes; pour lui un implant équivaut à 2 mg de dose journalière de D.O.C.A..

L'aldostérone :

traitement rapporté par Mason dans " the lancet" en sept.54

Son emploi n'est pas courant, mais des essais thérapeutiques [illegible] féminin on donna :

500 µg par jour pendant 4 jours	
1050 µg	5ème et 6 ème jour
750 µg	7 ème jour.
avec 115 mEq/l de sel par jour.	

On constata une rétention de Na et de Cl importante, plus importante qu'avec la cortisone.

Le Na augmenta de 144 à 153 mEq/l
Le taux du K fut abaissé
La T.A. ne fut pas modifiée
Les troubles de la glycémie furent corrigés
Les éosinophiles ne furent pas touchés
Le taux des 17 cétostéroïdes urinaires augmenta de 89 à 129 mEq/l.

On en conclut donc que l'aldostérone n'a aucune action sur [illegible] Son action sur le métabolisme hydro-minéral et carboné en ferait une hormone très complète.

Résultats du traitement :

[illegible] les résultats sont bons:

- en cas d'insuffisance surrénale.

Iversen rapporte dans "Pediatrics" de Décembre 195[illegible] [illegible] 195[illegible] [illegible] (8 garçons et 11 filles

- dans le cas de syndrôme virilisant pur, [illegible] et sexuel normal. Comme le rapporte Wilkins, dans " the

journal clinical of endocrinology" de Mars 1952.

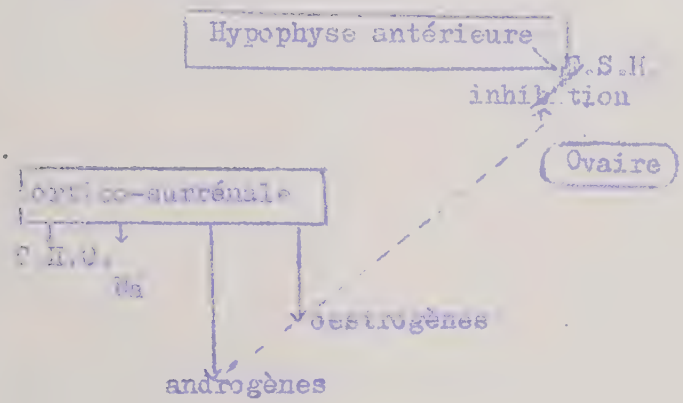
Chez la fille traitée pendant 5 à 17 mois, dans la période prépubertaire, on observe un développement rapide de la poitrine, une oestrogénisation des frottis vaginaux, une diminution de l'hirsutisme, une apparition des règles.

Chez le garçon, on obtient une augmentation rapide des testicules avec spermatogénèse, et une apparition des cellules de Leydig. Toutefois que l'âge osseux ne progresse pas.

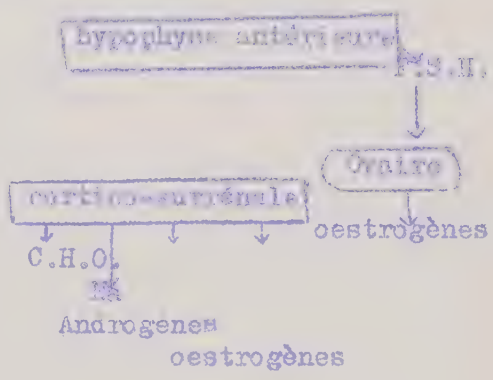
La raison de cette maturation sexuelle est, nous l'avons vu, la libération par la cortisone des gonadotrophines hypophysaires, inhibées par les androgènes et oestrogènes en excès qui provoque une vraie puberté quand les individus ont atteint le développement somatique voulu.

Voici le schéma explicatif de Wilkins:

Non traité :



traité par la cortisone :



Envisageons les résultats du traitement sur la croissance et l'âge osseux, exposé par Wilkins dans un article de "Pediatrics" de Mars56.

Lorsque le traitement est commencé chez des enfants ayant moins de 2 ans :

il y a généralement une petite accélération de la croissance et du développement osseux, mais l'âge osseux est inférieur à 6 ans. Les poils pubiens n'apparaissent pas avant 18 mois à 3 ans. Donc, le traitement permet aux enfants un développement normal, s'il est commencé suffisamment tôt.

Entre 2 et 6 ans :

les enfants ont généralement un âge osseux bien supérieur à leur âge. Les poils pubiens existent, mais la virilisation est modérée. L'âge osseux est parfois de 12 ans, mais il n'y a pas de fusion épiphysaire. Le traitement empêche un virilisme accentué et permet la prolongation de la croissance. Le développement sexuel se fait normalement dans le sexe réel.

Chez les malades ayant entre 7 et 20 ans :

l'âge osseux est celui d'un adulte; la fusion épiphysaire existe parfois et empêche toute croissance

ultérieure. Si réactions, ainsi sont un handicap considérable chez la femme, de même que les érections survenant sur un clitoris hypertrophié. Mais le traitement peut faire régresser le virilisme et provoquer des règles, lorsque l'âge osseux est entre 12 et 14 ans.

De même, chez les garçons ayant atteint l'âge osseux voulu, le traitement produit une véritable puberté.

Traitement chirurgical.

Il ne doit pas, pourtant, être systématiquement délaissé. Il doit s'efforcer de parfaire les organes génitaux externes dans le sens féminin. Si le clitoris est augmenté de volume, il pourra être modifié avant l'âge scolaire et le sinus uro-génital, corrigé, pour former un orifice vaginal séparé.

Donc une enfant pseudo-hermaphrodite, devra être traitée par la cortisone et élevée comme une fille le plus tôt possible, car l'orientation sexuelle dépend souvent de l'éducation.

Pour Wilkins, dans le choix du traitement, il faut tenir compte de l'âge et de l'éducation qu'a reçu l'enfant. S'il a été élevé en garçon, étant fille, il faut continuer, dans ce cas, la cortisone, pour permettre un développement du squelette normal, et faire une panhystérectomie pour éviter la féminisation. On donnera au garçon de la cortisone pour favoriser la maturation du squelette, et pour favoriser la puberté.

C O N C L U S I O N .

Quatre observations sont présentées, qui montrent le progrès immense, accompli dans la connaissance et la thérapeutique du syndrôme de Debré-Fibiger.

Le diagnostic clinique a été fait :

- sur la [illegible] de malformations génitales, chez des enfants atteints de collapsus, déshydratation, vomissements, dans deux cas de pseudo-hermaphrodisme féminin.

- sur la découverte de cas familiaux identiques, dans deux cas masculins de syndrôme de Debré-Fibiger,

- sur l'efficacité de la thérapeutique dans un quatrième cas, qui pose de nombreux problèmes étiologiques.

Mais, sans les examens biologiques, le diagnostic ne pourrait être fait.

L'examen essentiel est le dosage des 17 cétostéroïdes urinaires. Leur étude qualitative apporte de précieux renseignements, en particulier le dosage des 3 α stéroïdes ou D.B.S., et du prégnandiol ou prégnanétriol, qui sont augmentés.

Les ionogrammes sanguins et urinaires affirment l'existence de l'insuffisance surrénale, et permettent d'en suivre la régression sous l'influence de la thérapeutique.

Des théories pathogéniques nombreuses ont été faites. Actuellement, on sait que le trouble essentiel est un défaut de fabrication de cortisone lié à un trouble enzymatique, qui entraîne une hypersécrétion d'A.C.T.H. Cet A.C.T.H. hyperplasie la surrénale, qui répond par un excès hormonal global. Les 17 cétostéroïdes sont augmentés. Une hormone anti-aldostérone est secrétée. Elle inhibe les hormones minéralo-corticoïdes, l'aldostérone en particulier, d'où insuffisance surrénale.

La cortisone réduit le taux des 17 cétostéroïdes en freinant l'A.C.T.H. et libère de leur inhibition, les hormones minéralo-corticoïdes en diminuant l'hormone anti-aldostérone par le même mécanisme.

La cortisone est la thérapeutique de base de l'hyperplasie [illegible] surrénales. On discute de la nécessité de la D.O.C.A. [illegible] avec insuffisance surrénale.

[illegible] l'accord est fait. La thérapeutique par la

seule cortisone échoue. Il faut donner :
ClNa
cortisone
Puis D.O.C.A.

et, une fois le malade équilibré, instituer un traitement d'entretien de longue haleine qui donne généralement d'excellents résultats.

L'étude de ce syndrôme, permet de voir les étapes suivies par la science médicale en peu d'années.

L'esprit d'observation du clinicien, a permis d'isoler la maladie, d'en faire le diagnostic. L'histologie la fit mieux connaitre. Actuellement, c'est surtout dans le domaine de la chimie biologique, que se font les progrès. Une connaissance approfondie de la physiologie de la surrénale et du métabolisme de ses hormones en résulte.

Le trouble métabolique primordial qui engendre deux tableaux cliniques aussi différents qu'un virilisme et une insuffisance surrénale, est sur le point d'être trouvé.

Le but de la médecine, diagnostiquer, expliquer, traiter et guérir, est ici réalisé, puisque le traitement permet de sauver des nourrissons qui mourraient autrefois en bas âge, et de rendre à une vie sociale normale des individus misérables.

Vu et permis d'imprimer

LE RECTEUR
DE L'ACADEMIE DE PARIS

J. SARRAILH

VU LE DOYEN DE LA
FACULTE DE MEDECINE
DE PARIS.

L. BINET

VU : LE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur DEBRE.

B I B L I O G R A P H I E

[illegible] H (et al.) ..... The adrenogenital syndrom in children
In ACTA ENDOCRINOLOGICA, Copenhagen
1955, 18, fasc.4
[illegible]
References p. 500.

A[illegible] ..... Treatment of adrenogenital syndrome
with cortisone and oestrogen.
In THE LANCET, London
1955, N° 6873 21 May
pp. 1051-1052 diagr.
References p. 1052.

[illegible] BIRBECK, A.W.
Congenital adrenal hyperplasia.
Effects of cortisone and tetrahydro-
cortisone.
In THE LANCET, London
1954, N° 6809, 27 February
pp. 434-435 diagr.
References p. 435.

[illegible]
In [illegible]
1954, 15, fasc. 3
pp. 210-224 tabl., diagr.
References pp. 223-224.

[illegible]
[illegible] occupés de l'enfance
Pédiatrie de Lyon
[illegible]
pp. 357-401 illus.
Bibliog. pp. 402-435.

BERNHEIM, M (et al.)..... Syndrôme de Debré-Ribiger observé à la phase terminale. Importance de l'hyperkaliémie, des troubles cardiaques et des lésions de myocardite parenchymateuse.
PEDIATRIE, Lyon
1954, 9, N°4
pp. 361-369 illus.

BERNHEIM, M. (et al.)..... Les syndrômes d'hyperfonctionnement [illegible] d'origine tumorale chez l'enfant.
LA SEMAINE DES HOPITAUX DE PARIS
1954, 30è ann.n° 41, 25 Juin
pp. 2597-2605 illus., diagr.

[illegible] adrenogenital syndrome.
ACTA ENDOCRINOLOGICA, Copenhagen
1955, 18, fasc. 4
Bibliog. pp. 519-520
pp. 512-520 illus., tabl., diagr.

BONGIOVANNI, Alfred M.; EBERLEIN, Walter et CARA, José.
Studies on the metabolism of adrenal steroids in the adrenogenital syndrome
[illegible]
METABOLISM, San-Francisco
1954, 14, N°4, April
pp. 409-422 tabl., diagr.
References pp. 421-422

[illegible] congénitale.
Thèse, Lyon, Faculté de Médecine,
1952

CRIGLER, John F.; SILVERMAN, Samuel H. ; et WILKINS, Lawson.
Further studies on the treatment of congenital adrenal hyperplasia with cortisone.
PEDIATRICS
1952, 10, N°4, October
pp. 397-413 diagr.
References pp. 412-413

DEBRE, Robert (et al.).....Hyperplasie congénitale des surrénales avec manifestation [illegible]
PRESSE MEDICALE, Paris, 1954, 62, N°86. 25-[illegible]
pp. 1767-1770 illus., tabl., diagr.
Bibliog. p. 1770

[illegible], Jacques ([illegible]) ..... [illegible]
congénitales.
LA PRESSE MEDICALE, Paris
1953, 61, N°IF, 4 Mars
pp. 310-312 tabl.
Bibliog. p. 312

[illegible]RT, Jacques et JAYLE, Max F..... Effets de la perfusion I.V. de corticostimuline (A.C.T.H.) sur [illegible] dans un cas d'hyperplasie surrénale congénitale.
ANNALES D'ENDOCRINOLOGIE, Paris
1954, 15, N°5
pp. 797-802
Bibliog. p. 802

[illegible]T, Jacques (et al.)..... Effets de la cortisone dans 3 cas de virilisme d'origine cortico-surrénale.
ANNALES D'ENDOCRINOLOGIE, Paris
1952, 13, N°6
pp. 959-966 tabl.
Bibliog. p. 966

[illegible], Jacques (et al.)..... Aspects cliniques et biologiques du virilisme chez la femme.
LA VIE MEDICALE, Paris
1954, Mai, N° spécial
pp. 12-16 illus., diagr.

[illegible] Jacques et JAYLE, [illegible] [illegible]
Effets comparés de la roentgenthérapie, des oestrogènes et de la cortisone.
BULLETINS ET MEMOIRES DE LA SOCIETE MEDICALE DES HOPITAUX DE PARIS.
1953, 69, N°30-31, Séance du 27, II
pp. 98-996 tabl., diagr.
Bibliogr. p. 996.

[illegible]

ACTA PAEDIATRICA BELGICA

pp. 169-182

[illegible] pathological increases in adrenal cortical function on urinar alphaketolic steroid metabolites:
THE JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION,

1955, 34, N°3, March
pp. 485-489, Tabl., diagr.
Bibliog. pp. 497-499

[illegible] Partial characterisation of urinary adreno-cortisal steroids in adrenal hyperplasia.
JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, New York
1955, 34, 8 August
pp. 1337-1343

GUILLEMINET, M.; et BONNET, J. ..... Pseudo-hermaphrodisme. Masculinisation et hyperfonctionnement surrénal.
PEDIATRIE, Lyon
1953, 8, N°3
pp. 451-454

GROEN, A.; VRIES, J.A. et WIED, D. ..... Primary excretion of 17-ketosteroids in patients with adrenogenital syndrome
ACTA ENDOCRINOLOGICA, Copenhagen
1955, 18, fasc. 4
pp. 530-535 diagr.
References p. 535

[illegible] Cortisone treatment of the adrenogenital syndrome with special reference to steroid excretion during continued and discontinued therapy
ACTA ENDOCRINOLOGICA, Copenhagen
1955, 19, fasc. 2
pp. 101-111 diagr.
References pp. 110-111

[illegible] ..... Treatment of the adrenogenital syndrome with cortisone
THE LANCET
N° 6732, vol. CCLXIII, Sept. 6 1952
pp. 464-465 illus. tabl.
References p. 465

[illegible] ..... Etude biochimique d'un cas de pseudo-hermaphrodisme avec coexistence de troubles du métabolisme minéral et du métabolisme hydrocarboné.
ANNALES D'ENDOCRINOLOGIE, Paris
1954, 15, N°6
pp. 924-933 illus. tabl. radio, diagr.
Bibliogr. pp. 932-933

IVERSEN..... Hyperplasie congénitale des surrénales avec troubles de la régulation électrolytique ou dysadrénocorticisme.
PEDIATRICS 1955 Décembre.

[illegible] "cortisone test" as a diagnostic aid in differentisting adrenal hyperplasia from adrenal neoplasia
THE AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE, New York
1954, 16, N°3, march
pp. 340-345 tabl. diagr.
References pp. 344-345

[illegible]AILER, Joseph W..... Virilism
[illegible] MEDICINE
1953, 29, N°5 May
pp. 377-394 tabl. diagr.
[illegible]e erences pp. 393-394

[illegible] II. Metabolic studies.
THE JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION
Vol. XXXI, N°10, October 1952
pp. 880-884 diagr.

[illegible] congénitaux. L'hyperplasie surrénale congénitale.
PEDIATRIE, Lyon
1953, 8, N°3
pp. 307-355 illys.
Bibliogr. pp. 353-355

[illegible] logie, manifestations cliniques de l'hyperplasie surrénale congénitale chez le nourrisson.
LA REVUE DU PRATICIEN
Tome II, N°27, 21 Octobre 1952
pp. 1773-74
Bibliog. p. 1774

[illegible] La diagnostic clinique et biologique de l'hyperfonctionnement androgénique de la cortico-surrénale chez l'enfant (A propos de 3 observations).
LA SEMAINE DES HOPITAUX DE [illegible]
[illegible]

1955, 51e ann., N° 19/8, 22 Mars
Bibliog. p. 1090/86; p. 1083. p. 1090

LELONG Marcel..... Pubertés précoces et virilisme précoce chez les enfants des deux sexes.
LA SEMAINE DES HOPITAUX DE PARIS
1954, 30ème ann., N°2,6 Janvier
pp. 79-92 illus., tabl., diagr.
References p. 92

LEVEQUE Bernard..... Les hyperplasies congénitales des surrénales.
GAZETTE MEDICALE DE FRA[illegible]
25 Février 1956

LEVEQUE Bernard..... Syndrôme d'hyperplasie congénitale des surrénales (Debré-Fibiger)
JOURNEES PEDIATRIQUES 1954
[illegible]

MARIE, Julien..... Le syndrôme de Debré-Fibiger
CLINIQUE MEDICALE DES ENFANTS 1952
pp. 185-190

MARIE, Julien (et al.)..... Le syndrôme d'hyperplasie cérébriforme des surrénales de la période néonatale (syndrôme de Debré-Fibiger)
ARCHIVES FRANCAISES DE PEDIATRIE
Tome IX, N°8, 1952
pp. 785-817 tabl.
Bibliog. pp. 812-813

[illegible] a metabolic study.
THE LANCET
N° 6751, January, 1953
pp. 116-118 diagr.
References p. 118

PHILIPP, E et STANGE, H.H..... Ein Fall von adreno-genitalem syndrom mit grossen polycystischen Ovarien und partieller Atresie der Scheide.
ACTA ENDOCRINOLOGICA, Copenhagen
1954, 17, fasc.1-4, Sept. December
Résumé en Anglais
Schrifttum pp. 353-354

[illegible] tismus masculinus bei kongenitaler nebennierenrinden-hyperplasie ohne [illegible]

HELVETICA PAEDIATRICA ACTA, Basel
1955, 10 fasc. 4, August
pp. 397-412 illus. tabl., graph
Bibliog. p. 412. Résumés en Français, [illegible]

[illegible] ..... [illegible] phroditismus femininus des kingenitalen adrenogenitalen syndroms. Morphologie haüfigkeit, enswicklung und vererbung der verschiedenen [illegible].
HELVITICA PAEDIATRICA ACTA, Basel
1954, 9, fasc. 3, Juli
pp. 231-248 illus., tabl.
Bibliog. p. 248. Résumés en allemand, français italien et anglais.

[illegible] ..... [illegible] disease and adrenal pseudohermaphroditism.
THE LANCET, London
1954, 6839, 25 Sept.
pp. 620-624 tabl., diag.
References p. 624

[illegible] ..... [illegible] surrénales de la période néo-natale. Syndrôme de Debré-Fibiger.
LA VIE MEDICALE, Paris
1954, 35ème ann., N°6, Juin.
pp. 571-575 illus.

[illegible], Albert ; [illegible], Douglas et [illegible], Benjamin [illegible] ..... [illegible] virilizing adrenal hyperplasia with hydrocortisone acetate, successful therapy with infrequent intramuscular injections.
THE JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION, Chicago
1955, 157, N°17, 23 April
pp. 1479-1481 tabl., graph.
Bibliogr.

[illegible], Lawson [illegible] ..... [illegible] diagnosis, selection of sex and treatment.
[illegible]
1955, 16, N°3, Sept.
pp. 287-302 illus., tabl.
Bibliogr. pp. 299-300
Résumés en espagnol et en interlingua

WILKINS, Lawson et CARA, José..... Further studies on the treatment of congenital adrenal hyperplasia with cortisone. V. Effects of cortisone therapy on testicular development.
THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLIS[illegible] Springfield.
[illegible]
pp. 287-290 [illegible]
References p. 296

WILKINS, Lawson (et al.)..... [illegible]

WILKINS, Lawson..... [illegible]
XX,/385/ p. [illegible]
25cm.
[illegible]

WILKINS, Lawson..... [illegible]

WILKINS, Lawson..... [illegible]

[illegible] le diagnostic et le traitement des syndrômes virilisants [illegible]-surrénale.
LA REVUE DU PRATICIE[illegible] SUPPLEMENT, Paris 1953, 6è ann., N°4, [illegible]
[illegible]
[illegible] p. [illegible]

ZONDEK, Bernhard et FINKELSTEIN, Michel... Quantitative estimation of 3a, I7,20a-pregnenetriol -II-one in urine as an aid in the diagnosis of pseudohermaphroditic conditions.
ACTA ENDOCRINOLOGICA, Copenhagen
I954, I7, fasc.L-4, Sept-December
pp. 452-459 tabl.
References pp. 458-459

ZUBLIN, W..... Zur psychiatrie des adrenogenitalen syndroms bei kongenitaler neben-nierenrinden-rinden - hyperplasie
HELVETICA PAEDIATRICA ACTA, Basel
I953, 8, N°2, Mai
pp. II7-I35
Bibliogr. pp. I34-I35